

(11) Número de Publicação: **PT 1618098 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 271/06 (2014.01) **A61P 35/00** (2014.01)
A61K 31/4245 (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.04.09	(73) Titular(es): PTC THERAPEUTICS, INC. 100 CORPORATE COURT, MIDDLESEX BUSINESS CENTER SOUTH PLAINFIELD, NJ 07080 US
(30) Prioridade(s): 2003.04.11 US 461988 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.01.25	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.11.19 028/2015	(72) Inventor(es): (74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE ÁCIDO 1,2,4-OXADIAZOLEBENZÓICO E SUA UTILIZAÇÃO PARA SUPRESSÃO SEM SENTIDO E O TRATAMENTO DE DOENÇAS**

(57) Resumo:

SÃO REVELADOS NOVOS COMPOSTOS DE ÁCIDO 1,2,4- OXADIAZOLEBENZÓICO, MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM UM DERIVADO DE ÁCIDO 1,2,4- OXADIAZOLEBENZÓICO. OS MÉTODOS INCLUEM MÉTODOS DE TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE UMA DOENÇA MELHORADA POR MODULAÇÃO DA TERMINAÇÃO DE TRADUÇÃO PREMATURA OU DEGRADAÇÃO DO ARNM MEDIADA SEM SENTIDO, OU O MELHORAMENTO DE UM OU MAIS SINTOMAS ASSOCIADOS.

RESUMO

"Compostos de ácido 1,2,4-oxadiazolebenzóico e sua utilização para supressão sem sentido e o tratamento de doenças"

São revelados novos compostos de ácido 1,2,4-oxadiazolebenzóico, métodos de utilização e composições farmacêuticas que compreendem um derivado de ácido 1,2,4-oxadiazolebenzóico. Os métodos incluem métodos de tratamento ou prevenção de uma doença melhorada por modulação da terminação de tradução prematura ou degradação do ARNm mediada sem sentido, ou o melhoramento de um ou mais sintomas associados.

DESCRIÇÃO

"Compostos de ácido 1,2,4-oxadiazolebenzóico e sua utilização para supressão sem sentido e o tratamento de doenças"

A invenção refere-se a compostos de ácido 1,2,4-oxadiazolebenzóico, a composições que compreendem os compostos e a compostos para utilização em métodos para tratamento ou prevenção de doenças associadas com mutações sem sentido de ARNm.

A expressão genética em células depende dos processos sequenciais de transcrição e tradução. Em conjunto, estes processos produzem uma proteína a partir da sequência de nucleótidos do seu gene correspondente.

A transcrição envolve a síntese de ARNm a partir de ADN por ARN polimerase. A transcrição tem início numa região promotora do gene e continua até a terminação ser induzida, tal como por formação de uma estrutura em ansa pedunculada no ARN nascente ou a ligação do produto de gene *rho*.

A proteína é então produzida a partir do ARNm pelo processo de tradução que ocorre no ribossoma com o auxílio do ARNt, ARNt sintetases e várias outras proteínas e espécies de ARN. A tradução compreende as três fases de iniciação, elongação e terminação. A tradução é iniciada pela formação de um complexo de iniciação que consiste em factores de proteína, ARNm, ARNt, cofactores e nas subunidades ribossomais que reconhecem sinais no ARNm que dirigem a maquinaria de tradução para iniciar a tradução no ARNm.

Uma vez formado o complexo de iniciação, o crescimento da cadeia polipeptídica ocorre pela adição repetitiva de aminoácidos pela actividade da peptidil transferase do ribossoma, assim como das ARNr e ARNm sintetases. A presença de um dos três codões de terminação (UAA, UAG, UGA) no sítio A do ribossoma dá os sinais aos factores de libertação (RFs) da cadeia de polipéptido para se ligarem e reconhecerem o sinal de terminação. Subsequentemente, a ligação éster entre o nucleótido 3' do ARNt localizado no sítio P do ribossoma e a

cadeia de polipéptido nascente é hidrolisada. A cadeia de polipéptido completada é libertada e as subunidades ribossoma são recicladas para outro ciclo de tradução.

As mutações da sequência de ADN em que o número de bases é alterado são categorizadas como mutações de inserção ou eliminação (mutações por deslocação do quadro de leitura ou "frameshift") e podem resultar em interrupções maiores do genoma. As mutações do ADN que alteram uma base noutra são classificadas como mutações com perda de sentido ("missense") e são subdivididas nas classes de transições (uma purina para outra purina ou uma pirimidina para outra pirimidina) e transversões (uma purina para uma pirimidina ou uma pirimidina para uma purina).

As inserções, eliminações, mutações de transição e de transversão podem todas resultar numa mutação sem sentido, ou numa mutação de terminação da cadeia, em que a mutação da base ou a mutação por deslocação do quadro de leitura muda um codão de aminoácido num dos três codões de paragem. Estes codões de paragem prematura podem produzir proteínas aberrantes em células como resultado da terminação da tradução prematura. Uma mutação sem sentido num gene essencial pode ser letal e pode também resultar numa série de doenças tais como cancros, perturbações de armazenamento lisossomal, distrofias musculares, fibrose quística e hemofilia, para nomear apenas algumas.

Nas estirpes bacterianas e eucarióticas com mutações sem sentido, a supressão da mutação sem sentido pode ocorrer como resultado de uma mutação numa das moléculas de ARNt de tal forma que o ARNt mutante pode reconhecer o codão sem sentido, como resultado de mutações em proteínas que estão envolvidas no processo de tradução, como resultado de mutações no ribossoma (quer no ARN ribossomal quer em proteínas ribossomais) ou pela adição de compostos conhecidos por alterarem o processo de tradução (por exemplo, os antibióticos cicloheximida ou aminoglicósido). O resultado é que um aminoácido será incorporado na cadeia do polipéptido no sítio da mutação sem sentido e a tradução não terminará prematuramente no codão sem sentido. O aminoácido inserido não será necessariamente idêntico ao aminoácido original da

proteína de tipo selvagem; no entanto muitas substituições de aminoácidos não têm um efeito bruto sobre a estrutura ou função da proteína. Assim, uma proteína produzida pela supressão de uma mutação sem sentido possui provavelmente uma actividade próxima da da proteína do tipo selvagem. Este cenário proporciona uma oportunidade de tratar doenças associadas com mutações sem sentido, evitando a terminação prematura de tradução por meio da supressão da mutação sem sentido.

A capacidade dos antibióticos aminoglicósido para promover a leitura através dos codões de paragem eucarióticos atraiu interesse para estas drogas como agentes terapêuticos potenciais em doenças humanas provocadas por mutações sem sentido. Uma doença para a qual essa estratégia terapêutica pode ser viável é a lipofuscinose ceróide neuronal infantil tardia (LCNIT) clássica, uma doença neurodegenerativa fatal da infância que actualmente não tem tratamento efectivo. As mutações de codão de paragem prematura no gene CLN2 que codificam a tripeptidil-peptidase 1 lisossomal (TPP-1), estão associadas com doença em aproximadamente metade das crianças diagnosticadas com LCNIT. A capacidade do aminoglicósido gentamicina para restaurar a actividade da TPP-1 em linhas celulares de LCNIT foi examinada. Numa linha celular derivada de um paciente que era um heterozigoto composto para uma mutação sem sentido comumente observada (Arg208Stop) e uma mutação sem sentido rara, diferente, aproximadamente 7% dos níveis normais de TPP-1 foram restaurados ao máximo com tratamento com gentamicina. Estes resultados sugerem que a supressão farmacológica de mutações sem sentido por aminoglicósidos ou por produtos farmacêuticos funcionalmente semelhantes pode ter potencial terapêutico em LCNIT (Sleat et. al., Eur. J. Ped. Neurol. 5:Supl A 57-62 (2001)).

Em células cultivadas que têm codões de paragem prematura no gene Regulador da Condutância Transmembrana na Fibrose Quística (CFTR), o tratamento com aminoglicósidos conduz à produção de CFTR de comprimento total (Bedwell et. al., Nat. Med. 3:1280-1284 (1997); Howard et. al. Nat. Med. 2: 467-469 (1996)). Num modelo de rato para distrofia muscular Duchenne, o sulfato de gentamicina revelou suprimir a terminação da tradução num codão de paragem prematura, resultando em distrofina de comprimento total (Barton-Davis et. al., J. Clin.

Invest. 104:375-381 (1999)). Um pequeno aumento na quantidade de distrofina de comprimento total proporcionou protecção contra danos induzidos por contracção no ratinho mdx. O aminoácido inserido no sítio do codão sem sentido não foi determinado nestes estudos.

Produtos terapêuticos ou profiláticos de moléculas pequenas que suprimam a terminação de tradução prematura por mediação da má interpretação do codão sem sentido seriam úteis para o tratamento de uma série de doenças. O desenvolvimento de fármacos de moléculas pequenas, particularmente fármacos biodisponíveis oralmente, pode conduzir à introdução de um vasto espectro de produtos terapêuticos selectivos que podem ser utilizados contra doença provocada por mutações sem sentido.

A invenção compreende compostos, composições farmacêuticas e compostos para utilização em métodos tal como definidos nas reivindicações. Os compostos, composições e compostos para utilização em métodos são, em parte, baseados na modulação da terminação da tradução prematura e/ou na degradação do ARNm mediada sem sentido que desempenham um papel numa variedade de doenças. Essas doenças podem ocorrer devido à quantidade diminuída da proteína activa produzida como resultado da terminação prematura da tradução. Os compostos da invenção permitem que a tradução do ARNm continue para lá da mutação sem sentido, resultando na produção da proteína de comprimento total. Assim, a invenção compreende compostos, composições e compostos para utilização em métodos para o tratamento e prevenção de uma variedade de doenças, em particular doenças genéticas.

Numa concretização preferida da invenção, os compostos são sais, hidratos, clatratos, polimorfos, racematos farmacêuticamente aceitáveis, ou estereoisómeros purificados incluindo, mas não estando limitados a enantiómeros e diastereómeros opticamente puros.

A invenção compreende ainda os compostos para utilização em métodos de tratamento ou prevenção de uma doença melhorada por modulação da terminação da tradução prematura ou da degradação de ARNm mediada sem sentido, ou no melhoramento de

um ou mais sintomas associados com aquelas. Numa concretização preferida, a doença é uma doença genética; uma doença do SNC; uma doença inflamatória; uma doença neurodegenerativa; uma doença autoimune; uma doença proliferativa, em particular cancro; uma doença cardiovascular; ou uma doença pulmonar; com maior preferência a doença inclui, mas não está limitada a, amiloidose, LCNIT, hemofilia, doença de Alzheimer, aterosclerose, gigantismo, nanismo, hipotireoidismo, hipertireoidismo, fibrose quística, envelhecimento, obesidade, doença de Parkinson, doença de Niemann Pick, fibrose quística, hipercolesterolemia familiar, retinite pigmentosa, distrofia muscular Duchenne ou síndrome de Marfan.

A invenção compreende ainda os compostos para utilização em métodos de tratamento ou prevenção, ou melhoramento de uma doença genética, um ou mais sintomas associados a esta ou manifestações de uma doença genética. Numa concretização preferida, a doença é uma doença do SNC; uma doença inflamatória; uma doença neurodegenerativa; uma doença cardiovascular; uma doença autoimune; cancro; com maior preferência a doença genética inclui, mas não está limitada a, amiloidose, LCNIT, hemofilia, doença de Alzheimer, aterosclerose, gigantismo, nanismo, hipotireoidismo, hipertireoidismo, fibrose quística, envelhecimento, obesidade, doença de Parkinson, doença de Niemann Pick, fibrose quística, hipercolesterolemia familiar, retinite pigmentosa, distrofia muscular Duchenne ou síndrome de Marfan.

A invenção refere-se também aos compostos para utilização em métodos de tratamento, prevenção ou melhoramento do cancro ou de um ou mais sintomas relacionados com, ou manifestações de cancro.

Numa concretização preferida da invenção, o paciente é um mamífero, com maior preferência um humano susceptível de, ou em risco de adquirir uma doença genética. Numa concretização alternativa, o paciente foi submetido a um processo de rastreio para determinar a presença de uma mutação sem sentido, que compreende os passos de rastreio de um sujeito, ou de células extraídas do mesmo, por meio de um ensaio aceitável de rastreio da mutação sem sentido. Numa concretização relacionada, a terapia é personalizada por o paciente ser rastreado por um

ensaio de rastreio da mutação sem sentido e tratado pela administração de um ou mais compostos da invenção; em particular, o paciente pode ser tratado com um composto particularmente adequado para as mutações em questão, *e.g.*, dependendo do tipo de doença, do tipo de células e do gene em questão. Numa outra concretização, o paciente é um bebé ou uma criança. Ainda noutra concretização, a invenção engloba o tratamento de mulheres grávidas ou o feto directamente.

Numa concretização também preferida da invenção, o composto é administrado por via parentérica, transdérmica, por via mucosa, nasal, bucal, sublingual ou oral; com maior preferência o composto é administrado oralmente, com muita preferência o composto é administrado oralmente na forma de um comprimido, cápsula ou líquido.

A invenção engloba os compostos para utilização em métodos para a modulação da terminação de tradução prematura e/ou a degradação de ARNm mediada sem sentido. A invenção engloba ainda os compostos para utilização num método para supressão da terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido numa célula, que compreende o contacto com uma célula que exhibe terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido. A invenção engloba também os compostos para utilização num método para indução da supressão sem sentido numa célula, que compreende o contacto de uma célula que exhibe uma mutação sem sentido com uma quantidade eficaz dos compostos. Um codão sem sentido pode estar presente no ADN ou ARN de qualquer tipo de célula e pode surgir naturalmente ou resultar de mutagénese. Deste modo, as células abrangidas pelos métodos incluem células animais, células mamíferas, células bacterianas, células de plantas e células infectadas com vírus. Numa concretização, o codão sem sentido estava presente no ADN progenitor. Noutra concretização, o codão sem sentido resultou de mutagénese.

Sem limitação a qualquer teoria particular, a capacidade dos compostos para promover a leitura através de codões de paragem torna-os úteis no tratamento ou prevenção de qualquer doença que seja causada, no todo ou em parte, por uma mutação sem sentido. Essas doenças podem ocorrer devido à quantidade diminuída de proteína activa produzida como resultado da

terminação prematura da tradução. Sem limitação a qualquer teoria particular, os compostos permitem que a tradução do ARNm continue para além da mutação sem sentido, resultando na produção de proteína de comprimento total. Um aspecto poderoso da invenção é que a actividade terapêutica dos compostos não é necessariamente específica para a doença, em vez disso os compostos são eficazes no tratamento ou prevenção de qualquer doença associada com uma mutação sem sentido. Além disso, a invenção pode ser específica para um paciente. Isto é, um paciente pode ser rastreado para determinar se esta doença está associada com uma mutação sem sentido. Se sim, pode ser tratado com os compostos.

Os compostos são úteis para o tratamento ou prevenção de doenças genéticas. As doenças genéticas que podem ser tratadas ou prevenidas pelos compostos incluem cancro, doença autoimune, doença do sangue, doença do colagénio, diabetes, doenças inflamatórias ou uma doença do sistema nervoso central.

O documento WO 97/44333 revela 1,2,4-oxadiazoles como inibidores da ligação de fibrinogénio ao receptor correspondente e para o tratamento de trombose, osteoporose, doenças tumorais, apoplexia, enfarte do miocárdio, isquémia, inflamações, arterioesclerose e doenças osteolíticas.

DEFINIÇÕES

Tal como utilizado aqui, "terminação de tradução prematura" refere-se ao resultado de uma mutação que muda um codão correspondente a um aminoácido por um codão de paragem.

Tal como utilizado aqui, "degradação de ARNm mediada sem sentido" refere-se a qualquer mecanismo de mediação da degradação de ARNm' s que contenha um codão de terminação de tradução prematura.

Tal como utilizado aqui, um "codão de terminação prematura" ou "codão de paragem prematura" refere-se à ocorrência de um codão de paragem onde devia estar um codão correspondente a um aminoácido.

Tal como utilizado aqui, uma "mutação sem sentido" é uma mutação pontual que muda um codão correspondente a um aminoácido por um codão de paragem.

Tal como utilizado aqui, "supressão sem sentido" refere-se à inibição ou supressão da tradução prematura e/ou da degradação de ARNm mediada sem sentido.

Tal como utilizado aqui, "modulação da terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido" refere-se à regulação da expressão genética por alteração do nível de supressão sem sentido. Por exemplo, se for desejável aumentar a produção de uma proteína defeituosa codificada por um gene com um codão de paragem prematura, *i.e.*, para permitir a leitura através do codão de paragem prematura do gene da doença para que a tradução do gene possa ocorrer, então a modulação da terminação de tradução prematura e/ou a degradação de ARNm mediada sem sentido implica a supra-regulação da supressão sem sentido. Inversamente, se for desejável promover a degradação de um ARNm com um codão de paragem prematura, então a modulação da terminação de tradução prematura e/ou da degradação de ARNm mediada sem sentido implica a infra-regulação da supressão sem sentido.

Tal como utilizado aqui, o termo "paciente" significa um animal (*e.g.*, vaca, cavalo, ovelha, porco, galinha, peru, codorniz, gato, cão, ratinho, rato, coelho, porquinho da Índia, etc.), de preferência um mamífero tal como um não primata e um primata (*e.g.*, macaco e humano), com muita preferência um humano. Em certas concretizações, o paciente é um bebé, uma criança, adolescente ou adulto. Numa concretização, foi determinado por um rastreio prévio que o paciente possui uma mutação sem sentido. Noutra concretização, foi determinado por um rastreio prévio qual a mutação sem sentido que o paciente tem (*i.e.*, UAA, UGA, ou UAG). Noutra concretização, o paciente está infectado com células bacterianas (*e.g.*, *Pseudomonas aeruginosa*). Noutra concretização, as células do paciente estão infectadas com vírus.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "substituído" significa um grupo substituído com um a quatro ou mais substituintes tais como,

halogeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxí, alcoxi, cicloalquioxí, heterociclooxí, oxo, alcanóilo, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, alcanóiloxi, ciano, azido, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, amino mono e dissustituído em que os dois substituintes no grupo amino são seleccionados de entre alcilo, arilo, aralquilo, alcanóilamino, aroílamino, aralcanóilamino, alcanóilamino sustituído, arilamino sustituído, aralcanóilamino sustituído, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido (e.g., SO_2NH_2), sulfonamido sustituído, nitro, carboxi, carbamilo (e.g. CONH_2), carbamilo sustituído (e.g., alquil-CONH, aril-CONH, aralquil-CONH, ou casos em que há dois substituintes no azoto seleccionados de entre alquilo, arilo ou aralquilo), alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituído, guanidino e heterociclo, tal como, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo e semelhantes. Nos casos em que, como notado acima, os substituintes eles próprios estão ainda sustituídos, esses outros substituintes são seleccionados de entre o grupo constituído por halogéneo, alcilo, alcoxi, arilo e aralquilo. Numa concretização particular, o termo sustituído não significa ciano.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "alquilo" significa um hidrocarboneto não cíclico saturado de cadeia linear ou ramificada possuindo de 1 a 20 átomos de carbono, de preferência 1-10 átomos de carbono e com muita preferência 1-4 átomos de carbono. Os alquilos saturados de cadeia linear representativos incluem -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo e -n-decilo; enquanto os alquilos saturados de cadeia ramificada incluem -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metil-hexilo, 3-metil-hexilo, 4-metil-hexilo, 5-metil-hexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetil-hexilo, 2,4-dimetil-hexilo, 2,5-dimetil-hexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetil-hexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetil-hexilo, 4,4-dimetil-hexilo, 2-

etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etil-hexilo, 3-etil-hexilo, 4-etil-hexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etil-hexilo, 2-metil-3-etil-hexilo, 2-metil-4-etil-hexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietil-hexilo, 2,2-dietil-hexilo, 3,3-dietil-hexilo e semelhantes. Um grupo alquilo pode ser não substituído ou substituído. Os grupos alquilo insaturados incluem grupos alcenilo e grupos alcinilo, os quais são discutidos abaixo.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "grupo alcenilo" significa um hidrocarboneto não cíclico de cadeia linear ou ramificada possuindo de 2 a 20 átomos de carbono, com maior preferência 2-10 átomos de carbono, com muita preferência 2-6 átomos de carbono, e incluindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Os alcenilos-(C₂-C₁₀) de cadeia linear e ramificada representativos incluem -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo, -1-nonenilo, -2-nonenilo, -3-nonenilo, -1-decenilo, -2-decenilo, -3-decenilo e semelhantes. A ligação dupla de um grupo alcenilo pode ser não conjugada ou conjugada com outro grupo insaturado. Um grupo alcenilo pode ser não substituído ou substituído.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "grupo alcinilo" significa um hidrocarboneto não cíclico de cadeia linear ou ramificada possuindo de 2 a 20 átomos de carbono, com maior preferência 2-10 átomos de carbono, com muita preferência 2-6 átomos de carbono, e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Os alcinilos-(C₂-C₁₀) de cadeia linear e ramificada representativos incluem -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decinilo, e semelhantes. A ligação tripla de um grupo alcinilo pode ser não conjugada ou

conjugada com outro grupo insaturado. Um grupo alcínio pode ser não substituído ou substituído.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "halogéneo" ou "halogeno" significa flúor, cloro, bromo, ou iodo.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "alquilsulfonilo" significa -Alquil-SO₃H ou -SO₃-alquilo, em que alquilo é definido como acima, incluindo -SO₂-CH₃, -SO₂-CH₂CH₃, -SO₂-(CH₂)₂CH₃, -SO₂-(CH₂)₃CH₃, -SO₂-(CH₂)₄CH₃, -SO₂-(CH₂)₅CH₃, e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "carboxilo" e "carboxi" significam -COOH.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "alcoxi" significa -O-(alquilo), em que alquilo é definido acima, incluindo -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, -O(CH₂)₅CH₃, e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "alcoxycarbonilo" significa -C(=O)O-(alquilo), em que alquilo é definido acima, incluindo -C(=O)O-CH₃, -C(=O)O-CH₂CH₃, -C(=O)O-(CH₂)₂CH₃, -C(=O)O-(CH₂)₃CH₃, -C(=O)O-(CH₂)₄CH₃, -C(=O)O-(CH₂)₅CH₃, e semelhantes. Numa concretização preferida, os ésteres são biohidrolisáveis (*i.e.*, o éster é hidrolisado a um ácido carboxílico *in vitro* ou *in vivo*).

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "alcoxialquilo" significa -(alquil)-O-(alquilo), em que cada "alquilo" é independentemente um grupo alquilo tal como definido acima, incluindo -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -(CH₂)₂OCH₂CH₃, -(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "arilo" significa um anel aromático carbocíclico contendo de 5 a 14 átomos no anel. Os átomos do anel de um grupo arilo carbocíclico são todos átomos de carbono. As estruturas de anel arilo incluem compostos que têm uma ou mais estruturas em anel tais como compostos mono-, bi-

ou tricíclicos, assim como porções carbocíclicas benzo-fundidas tais como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo e semelhantes. De preferência, o grupo arilo é um anel monocíclico ou um anel bicíclico. Os grupos arilo representativos incluem fenilo, tolilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, fenantrenilo e naftilo. Um grupo arilo carbocíclico pode ser não substituído ou substituído.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "heteroarilo" significa um anel aromático carbocíclico contendo de 5 a 14 átomos no anel e os átomos do anel contêm pelo menos um heteroátomo, de preferência 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independentemente de entre azoto, oxigénio ou enxofre. As estruturas de anel heteroarilo incluem compostos possuindo uma ou mais estruturas de anel tais como compostos mono-, bi-, ou tricíclicos, assim como porções heterociclo fundidas. Os heteroarilos representativos são triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo, acridinilo, pirimidilo e oxazolilo. Um grupo pode ser não substituído ou substituído.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "ariloxi" significa o grupo -O-arilo, em que arilo é como definido acima. Um grupo ariloxi pode ser não substituído ou substituído.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "arilalquilo" significa -(alquil)-(arilo), em que alquilo e arilo são definidos acima, incluindo, mas não limitado a -(CH₂)fenilo, -(CH₂)₂fenilo, -(CH₂)₃fenilo, -CH(fenilo)₂, -CH(fenilo)₃, -(CH₂)tolilo, -(CH₂)antracenilo, -(CH₂)fluorenilo, -(CH₂)indenilo, -(CH₂)azulenilo, -(CH₂)naftilo, e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "heteroarilalquilo" significa -(alquil)-

(heteroarilo), em que alquilo e heteroarilo são definidos acima, incluindo, mas não limitado a $-(CH_2)$ piridilo, $-(CH_2)_2$ piridilo, $-(CH_2)_3$ piridilo, $-CH$ (piridilo) $_2$, $-C$ (piridilo) $_3$, $-(CH_2)$ triazolilo, $-(CH_2)$ tetrazolilo, $-(CH_2)$ oxadiazolilo, $-(CH_2)$ furilo, $-(CH_2)$ benzofuranilo, $-(CH_2)$ tiofenilo, $-(CH_2)$ benzotiofenilo e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "arilalquilo" significa $-O-(alquil)-(arilo)$, em que alquilo e arilo são definidos acima, incluindo, mas não limitado a $-O-(CH_2)_2$ fenilo, $-O-(CH_2)_3$ fenilo, $-O-CH$ (fenilo) $_2$, $-O-CH$ (fenilo) $_3$, $-O-(CH_2)$ tolilo, $-O-(CH_2)$ antracenilo, $-O-(CH_2)$ fluorenilo, $-O-(CH_2)$ indenilo, $-O-(CH_2)$ azulenilo, $-O-(CH_2)$ naftilo e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "cicloalquilo" significa um anel saturado monocíclico ou policíclico compreendendo átomos de carbono e hidrogénio e sem possuir ligações múltiplas carbono-carbono. Um grupo cicloalquilo pode ser não substituído ou substituído. Exemplos de grupos cicloalquilo incluem, mas não estão limitados a, grupos cicloalquilo- (C_3-C_7) incluindo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo e cicloheptilo, e terpenos cíclicos e bicíclicos saturados. Um grupo cicloalquilo pode ser não substituído ou substituído. De preferência, o grupo cicloalquilo é um anel monocíclico ou um anel bicíclico.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "heterociclilo" significa um anel monocíclico ou bicíclico que compreende átomos de carbono e de hidrogénio, tendo opcionalmente 1 a 4 ligações múltiplas e os átomos do anel contêm pelo menos um heteroátomo, de preferência 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independentemente de entre azoto, oxigénio e enxofre. As estruturas de anel heterociclilo incluem compostos que têm uma ou mais estruturas de anel, tal como compostos mono-, bi-, ou tricíclicos. De preferência, o grupo heterociclilo é um anel monocíclico ou um anel bicíclico. Heterociclos representativos incluem, mas não estão limitados a morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoínilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, tetrahidro-

piridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiraniolo e semelhantes. Um anel heterociclilo pode ser não substituído ou substituído.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "cicloalquiloxi" significa -O-(cicloalquilo), em que cicloalquilo é definido acima.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "cicloalquilalquiloxi" significa -O-(alquil)-(cicloalquilo), em que cicloalquilo e alquilo são definidos acima, incluindo, mas não limitado a, -O-ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, -O-cicloheptilo e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "aminoalcoxi" significa -O-(alquil)-NH₂, em que alquilo é definido acima, incluindo mas não limitado a, -O-CH₂-NH₂, -O-(CH₂)₂-NH₂, -O-(CH₂)₃-NH₂, -O-(CH₂)₄-NH₂, -O-(CH₂)₅-NH₂ e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "alquilamino" significa -NH(alquilo) ou -N(alquil)(alquilo), em que alquilo é definido acima, incluindo mas não limitado a NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -NH(CH₂)₅CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N((CH₂)₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃) e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "arilamino" significa -NH(arilo), em que arilo é definido acima, incluindo mas não limitado a, -NH(fenilo), -NH(tolilo), -NH(antracenilo), -NH(fluorenilo), -NH(indenilo), -NH(azulenilo), -NH(piridinilo), -NH(naftilo) e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "arilalquilamino" significa -NH-(alquil)-(arilo), em que alquilo e arilo são definidos acima, incluindo -NH-CH₂-(fenilo), -NH-CH₂-(tolilo), -NH-CH₂-(antracenilo), -NH-CH₂-(fluorenilo), -NH-CH₂-(indenilo), -NH-CH₂-(azulenilo), -NH-CH₂-(piridinilo), -NH-CH₂-(naftilo), -NH-(CH₂)₂-(fenilo) e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "cicloalquilamino" significa -NH-(cicloalquilo), em que cicloalquilo é definido acima, incluindo -NH-ciclopropilo, -NH-ciclobutilo, -NH-ciclopentilo, -NH-ciclohexilo, -NH-cicloheptilo e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "aminoalquilo" significa -(alquil)-NH₂, em que alquilo é definido acima, incluindo -CH₂-NH₂, -(CH₂)₂-NH₂, -(CH₂)₃-NH₂, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₅-NH₂ e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, a menos que seja especificado de outra forma, o termo "alquilaminoalquilo" significa -(alquil)-NH(alquilo) ou -(alquil)-N(alquil)(alquilo), em que cada "alquilo" é independentemente um grupo alquilo definido acima, incluindo -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-NHCH₂CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₂CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₃CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₄CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₅CH₃, -(CH₂)₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-N((CH₂)₂CH₃)₂, -CH₂-N(CH₃)(CH₂CH₃), -(CH₂)₂-N(CH₃)₂ e semelhantes.

Tal como utilizado aqui, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade do composto da invenção ou outro ingrediente activo suficiente para proporcionar um benefício terapêutico no tratamento ou gestão da doença ou para atrasar ou minimizar sintomas associados com a doença. Além disso, uma quantidade terapeuticamente eficaz em relação a um composto da invenção significa a quantidade do agente terapêutico sozinho, ou em combinação com outras terapias, que proporciona um benefício terapêutico no tratamento ou gestão da doença. Utilizado em relação a uma quantidade de um composto da invenção, o termo pode englobar uma quantidade que melhora a terapia global, reduz ou evita sintomas ou causas de doença, ou melhora a eficácia terapêutica de, ou sinergias com outro agente terapêutico.

Tal como utilizado aqui, uma "quantidade profilaticamente eficaz" refere-se à quantidade de um composto da invenção ou de outro ingrediente activo suficiente para resultar na prevenção, recorrência ou disseminação da doença. Uma quantidade profilaticamente eficaz pode referir-se à quantidade suficiente para prevenir a doença inicial ou a

recorrência ou disseminação da doença ou a ocorrência da doença num paciente, incluindo mas não limitado aos predispostos à doença. Uma quantidade profilaticamente eficaz pode também referir-se à quantidade que proporciona um benefício profilático na prevenção da doença. Além disso, uma quantidade profilaticamente eficaz com respeito a um composto da invenção, significa a quantidade sozinha, ou em combinação com outros agentes, que proporciona um benefício profilático na prevenção da doença. Utilizado em ligação com uma quantidade de um composto da invenção, o termo pode englobar uma quantidade que melhora a profilaxia global ou melhora a eficácia profilática de, ou sinergias com outro agente profilático.

Tal como utilizado aqui, um "protocolo terapêutico" refere-se a um regime de calendarização e doseamento de um ou mais agentes terapêuticos.

Tal como utilizado aqui, um "protocolo profilático" refere-se a um regime de calendarização e doseamento de um ou mais agentes profiláticos.

Tal como utilizado aqui, um "protocolo" inclui esquemas de doseamento e regimes de doseamento.

Tal como utilizado aqui, "em combinação" refere-se à utilização de mais do que um agente profilático e/ou terapêutico.

Tal como utilizados aqui, os termos "gere", "gerir" e "gestão" referem-se aos efeitos benéficos que um sujeito obtém de um agente profilático ou terapêutico, que não resultam numa cura da doença. Em certas concretizações, um sujeito recebe a administração de um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos para "gerir" uma doença de modo a prevenir a progressão ou agravamento da doença.

Tal como utilizados aqui, os termos "prevenir" e "prevenção" referem-se à prevenção do começo de recorrência, disseminação ou da doença num sujeito, resultante da administração de um agente profilático ou terapêutico.

Tal como utilizados aqui, os termos "tratar", e "tratamento" referem-se à erradicação ou melhoria da doença ou dos sintomas associados com a doença. Em certas concretizações, esses termos referem-se à minimização da disseminação ou agravamento da doença resultantes da administração de um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos a um sujeito com essa doença.

Tal como utilizado aqui, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais preparados a partir de ácidos ou bases não tóxicos farmacologicamente aceitáveis, incluindo ácidos e bases inorgânicos e ácidos e bases orgânicos. Os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis para o composto da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, sais metálicos feitos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos feitos a partir de lisina, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Os ácidos não tóxicos adequados incluem, mas não estão limitados a, ácidos inorgânicos e orgânicos tais como os ácidos acético, algínico, antranílico, benzenossulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenossulfónico, fórmico, fumárico, furóico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutâmico, glicólico, bromídrico, clorídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfónico, mícico, nítrico, pamóico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, e ácido p-toluenossulfónico. Ácidos não tóxicos específicos incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico e metanossulfónico. Exemplos de sais específicos incluem assim os sais cloridrato e mesilato. Outros exemplos de sais são bem conhecidos na técnica, ver, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Tal como utilizado aqui e salvo indicação em contrário, o termo "pró-fármaco" significa um derivado de um composto que pode hidrolisar, oxidar ou reagir de outra forma sob condições biológicas (*in vitro* ou *in vivo*) para proporcionar um composto activo, particularmente um composto da invenção. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a, derivados e metabolitos de um composto da invenção que incluem porções

biohidrolisáveis tais como análogos de amidas biohidrolisáveis, de ésteres biohidrolisáveis, de carbamatos biohidrolisáveis, de carbonatos biohidrolisáveis, de ureídos biohidrolisáveis e de fosfatos biohidrolisáveis. De preferência, os pró-fármacos de compostos com grupos funcionais carboxilo são os ésteres de alquilo inferior do ácido carboxílico. Os ésteres carboxilato são formados convenientemente por esterificação de qualquer das porções ácido carboxílico presentes na molécula. Os pró-fármacos podem tipicamente ser preparados utilizando métodos bem conhecidos, tais como os descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) e Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

Tal como utilizado aqui e salvo indicação em contrário, os termos "amida biohidrolisável," "éster biohidrolisável," "carbamato biohidrolisável," "carbonato biohidrolisável," "ureído biohidrolisável," "fosfato biohidrolisável", significam uma amida, éster, carbamato, carbonato, ureído, ou fosfato, respectivamente, de um composto que: 1) não interfere com a actividade biológica do composto *in vivo*, mas pode conferir a esse composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como absorção, duração da acção ou início da acção; ou 2) é biologicamente inactivo mas é convertido *in vivo* no composto activo biológico. Exemplos de ésteres biohidrolisáveis incluem, mas não estão limitados a, ésteres de alquilo inferior, ésteres alcoxiaciloxi, ésteres alquilacilaminoalquílicos, e ésteres de colina. Exemplos de amidas biohidrolisáveis incluem, mas não estão limitados a, alquilamidas inferiores, amidas de -aminoácidos, alcoxiacilamidas e alquilaminoalquilcarbonilamidas. Exemplos de carbamatos biohidrolisáveis incluem, mas não estão limitados a, alquilaminas inferiores, etilenodiaminas substituídas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas e heteroaromáticas e poliéteraminas.

Tal como utilizado aqui e salvo indicação em contrário, o termo "opticamente puro" ou "estereomericamente puro" significa que o estereoisómero de um composto é substancialmente livre do outro estereoisómero desse composto. Por exemplo, um composto estereomericamente puro que possui um

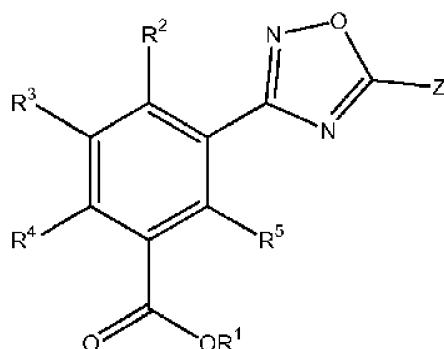
centro quiral será substancialmente livre do enantiómero oposto do composto. Um composto estereomericamente puro que tenha dois centros quirais será substancialmente livre de outros diastereómeros do composto. Um composto estereomericamente puro típico compreende mais do que cerca de 80% em peso de um estereoisómero do composto e menos do que cerca de 20% em peso de outros estereoisómeros do composto, com maior preferência mais do que cerca de 90% em peso de um estereoisómero do composto e menos do que cerca de 10% em peso dos outros estereoisómeros do composto, ainda com maior preferência mais do que cerca de 95% em peso de um estereoisómero do composto e menos do que cerca de 5% em peso dos outros estereoisómeros do composto e com muita preferência mais do que cerca de 97% em peso de um estereoisómero do composto e menos do que cerca de 3% em peso de outros estereoisómeros do composto.

Tal como utilizado aqui e salvo indicação em contrário, o termo "enantiomericamente puro" significa uma composição estereomericamente pura de um composto que possui um centro quiral.

Deve ser notado que se houver uma discrepância entre uma estrutura representada e um nome dado a essa estrutura, deve ser conferido mais peso à estrutura representada. Adicionalmente, se a estereoquímica de uma estrutura ou de uma porção de uma estrutura não for indicada com, por exemplo, linhas a negrito ou a tracejado, a estrutura ou porção da estrutura deve ser interpretada como englobando todos os seus estereoisómeros.

COMPOSTOS DA INVENÇÃO

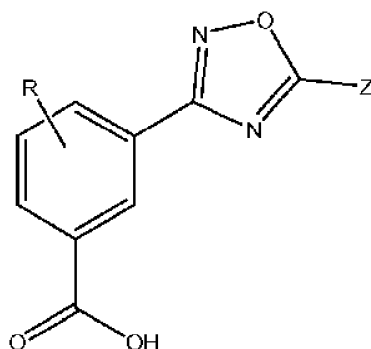
Esta invenção engloba compostos ácido 1,2,4-oxadiazolebenzólico de fórmula **I**:



em que os substituintes são como definidos na reivindicação 1.

Numa concretização preferida, a invenção engloba um composto de fórmula **I** em que R¹ é H.

Numa concretização relacionada, a invenção engloba compostos ácido 1,2,4-oxadiazolebenzóico de fórmula **II**:



em que os substituintes são como definidos na reivindicação 2.

Numa concretização, R é halogéneo, flúor. Numa concretização preferida, R é hidrogénio.

Numa concretização preferida, a invenção engloba um composto de fórmula **I** ou **II** em que Z é p-Tolilo; (4-Clorometilfenilo); (2-Fluorofenilo); (3,4-Difluorofenilo); (4-Metoxifenilo); Benzo[1,3]dioxolilo; (4-Etilfenilo); o-Tolilo; (2-Clorofenilo); (3-Metiltiofen-2-ilo); Benzo[b]tiofen-2-ilo; (3-Fluorofenilo); (4-terc-Butilfenilo); (2-Metoxifenilo); (2,5-Difluorofenilo); Tiofen-2-ilo; (2,4-

Difluorofenilo); (3-Clorofenilo); m-Tolilo; (4-Trifluorometilfenilo); (4-Fluorofenilo); (3-Metoxifenilo); (2,6-Difluorofenilo); (2,5-Dimetilfuran-3-ilo); (4-Pirrol-1-ilfenilo); (3-Dimetilaminofenilo); Bifenil-4-ilo; (4-Dimetilaminofenilo); Benzo[c][1,2,5]oxadiazol-ilo; (2-Trifluorometilfenilo); Furan-2-ilo; (4-Nitrofenilo); (3,4-Dimetoxifenilo); (3-Trifluorometoxifenilo); Ciclohexilo; Ciclopentilo; Ciclopropilo; (4-Pentiloxifenilo); (3,4,5-Trimetoxifenilo); (4-Isobutilfenilo); Ciclobutilo; (1-Acetilpiperidin-4-ilo); Isoxazol-5-ilo; [3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo] ou [3-(2-Clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; com mais preferência Z é (3-Fluorofenilo), com maior preferência Z é (4-Fluorofenilo), ainda com maior preferência Z é (2-Fluorofenilo).

Os compostos preferidos da invenção incluem, mas não estão limitados a,

Ácido 3-((5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-etilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-metiltiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzo[b]tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-terc-butilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,5-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(2,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,5-dimetilfuran-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-pirrol-1-ilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-bifenil-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-((5-benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-[5-(2-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-((5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-[5-(4-nitrofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-[5-(3,4-dimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-[5-(3-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-((5-ciclohexil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-((5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-((5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-[5-(4-pentiloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-[5-(4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-((5-ciclobutil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-((5-isoxazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-{5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzónico;

Ácido 3-((5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-(5-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-propenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-clorobenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-clorofenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(1-fenilpropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-clorofenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-ciclopentilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-metoxibenzi)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,3-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 4-fluoro-3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 2-fluoro-5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-fluorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-{5-[3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzóico;

Ácido 3-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Sal de sódio de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster metílico de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzóico;

Ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-fluorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster metílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-metoxietílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-(2-metoxietoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-[2-(2-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}etoxi)-etoxi]etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-aminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-azidofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico; e

Ácido 3-[5-(4-benziloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico

e seus sais, hidratos, solvatos, clatratos e estereoisómeros farmacêuticamente aceitáveis.

Esta invenção também engloba os compostos para utilização em métodos tal como definidos nas reivindicações 15, 16, 17, 19 e 20.

Compostos exemplares da invenção estão representados na Tabela I abaixo:

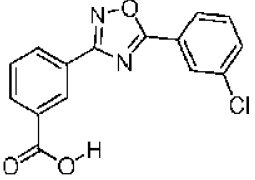
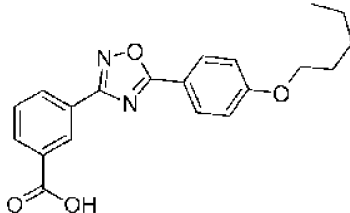
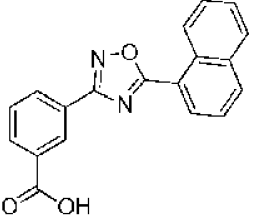
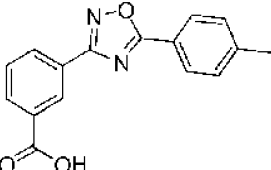
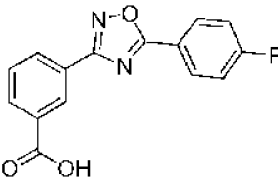
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
	(*) indica Exemplos de Referência	
 01	Ácido 3-[5-(3-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****
 02	Ácido 3-[5-(4-pentiloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	***
 03	Ácido 3-(5-naftalen-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico (*)	****
 04	Ácido 3-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	*****
 05	Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****

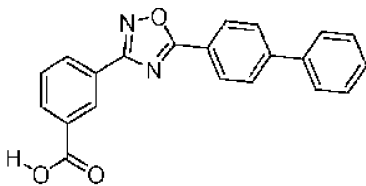
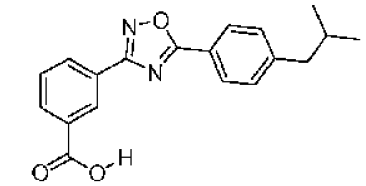
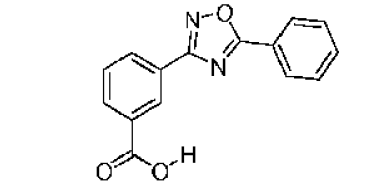
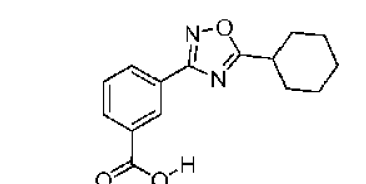
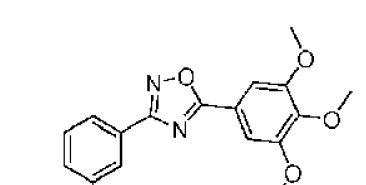
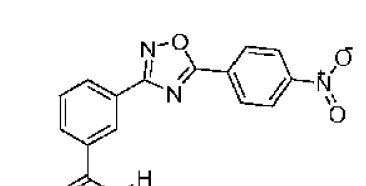
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 06	Ácido 3-(5-biphenil-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	****
 07	Ácido 3-[5-(4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	**
 08	Ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico (*)	*****
 09	Ácido 3-(5-ciclohexil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	****
 10	Ácido 3-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	***
 11	Ácido 3-[5-(4-nitrofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****

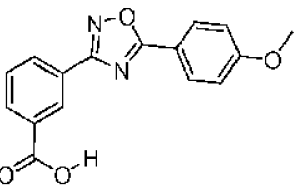
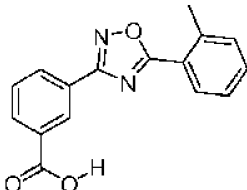
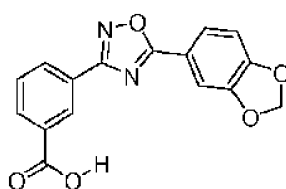
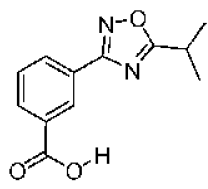
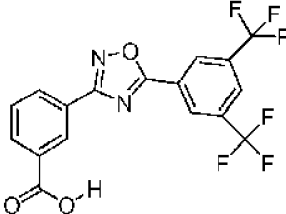
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 12	Ácido 3-[5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	*****
 13	Ácido 3-[5-(o-tolil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	*****
 14	Ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzónico	*****
 15	Ácido 3-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzónico	****
 16	Ácido 3-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico (*)	****

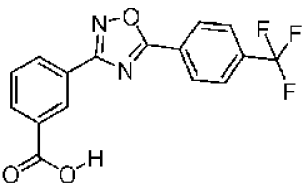
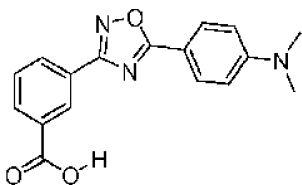
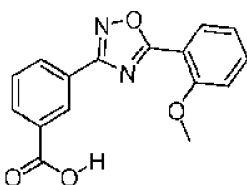
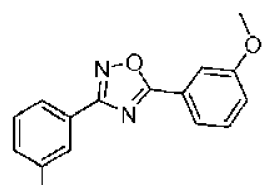
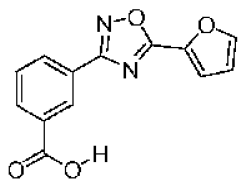
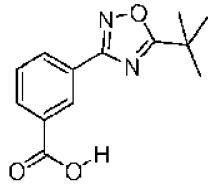
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 17	Ácido 3-[5-(4-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	*****
 18	Ácido 3-[5-(4-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	****
 19	Ácido 3-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	***
 20	Ácido 3-[5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	****
 21	Ácido 3-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzónico	****
 22	Ácido 3-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzónico	*

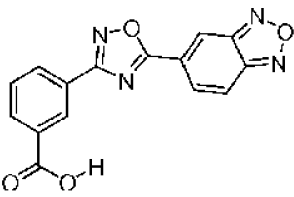
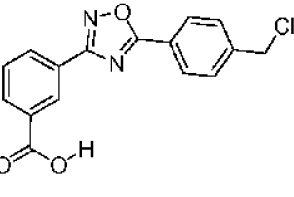
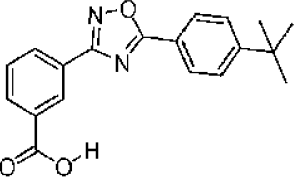
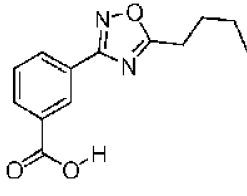
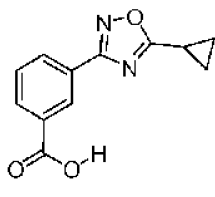
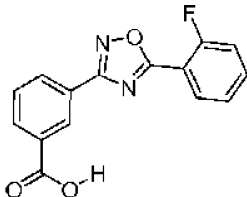
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 23	Ácido 3-(5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzóico	****
 24	Ácido 3-[5-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****
 25	Ácido 3-[5-(4-terc-butilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****
 26	Ácido 3-(5-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	****
 27	Ácido 3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	****
 28	Ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****

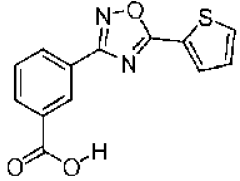
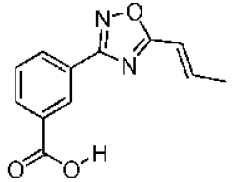
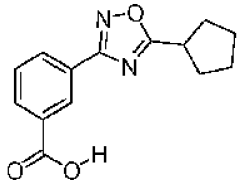
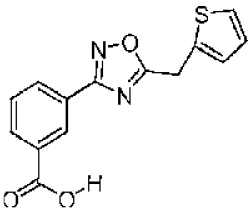
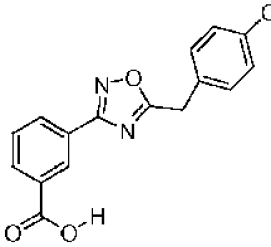
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 29	Ácido 3-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	****
 30	Ácido 3-(5-propenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	****
 31	Ácido 3-(5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	****
 32	Ácido 3-(5-tiofen-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	****
 33	Ácido 3-[5-(4-clorobenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****

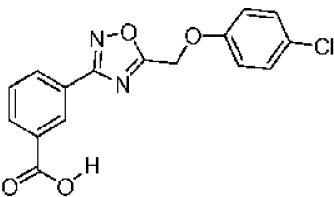
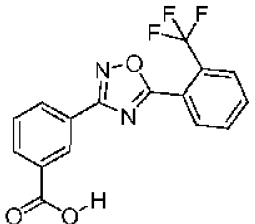
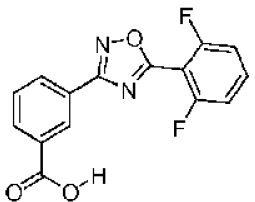
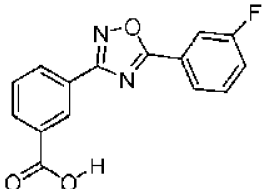
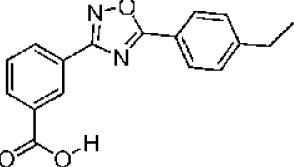
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 34	Ácido 3-[5-(4-clorofenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	****
 35	Ácido 3-[5-(2-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	****
 36	Ácido 3-[5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	****
 37	Ácido 3-[5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	*****
 38	Ácido 3-[5-(4-etilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	*****

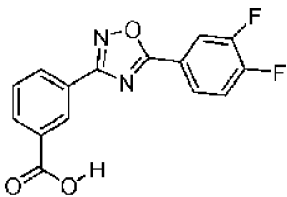
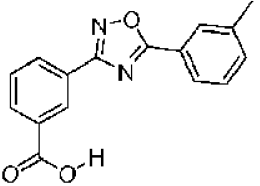
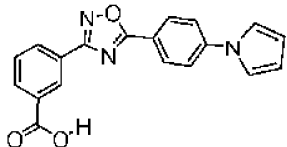
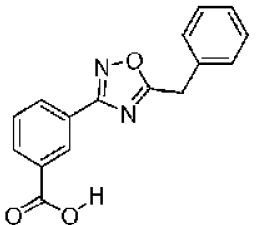
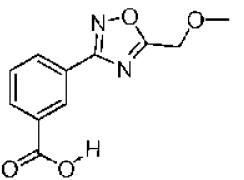
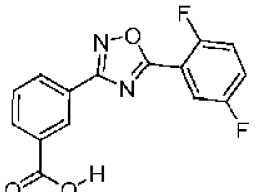
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 39	Ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****
 40	Ácido 3-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	*****
 41	Ácido 3-[5-(4-pirrol-1-ilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****
 42	Ácido 3-(5-benzil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	***
 43	Ácido 3-(5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	*
 44	Ácido 3-[5-(2,5-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****

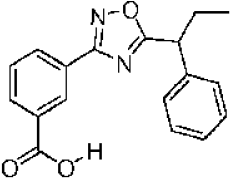
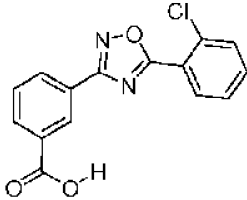
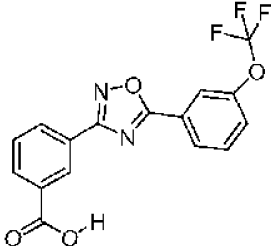
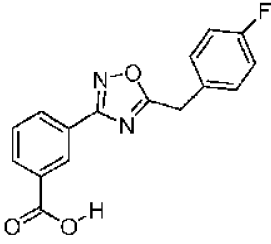
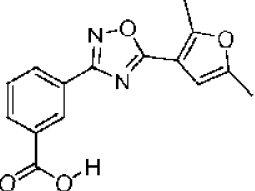
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 45	Ácido 3-[5-(1-phenilpropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*
 46	Ácido 3-[5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****
 47	Ácido 3-[5-(3-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****
 48	Ácido 3-[5-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****
 49	Ácido 3-[5-(2,5-dimetilfuran-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****

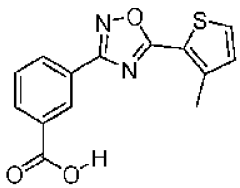
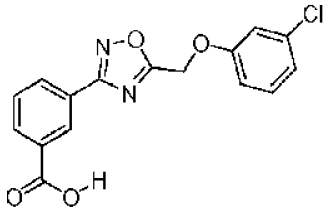
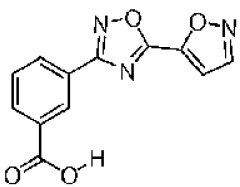
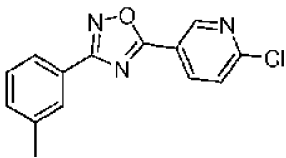
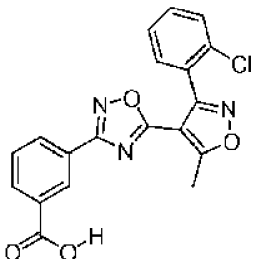
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 50	Ácido 3-[5-(3-metiltiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****
 51	Ácido 3-[5-(3-clorofenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	**
 52	Ácido 3-(5-isoxazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	**
 53	Ácido 3-[5-(6-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico (*)	****
 54	Ácido 3-{5-[3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-benzóico	

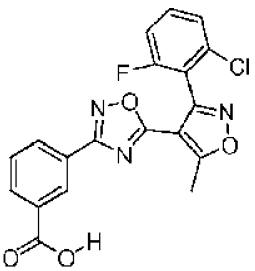
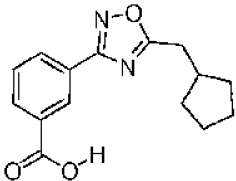
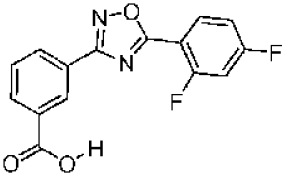
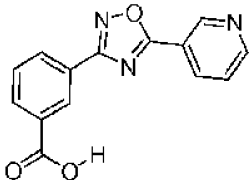
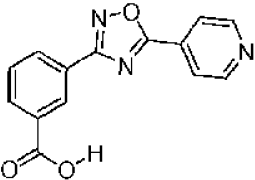
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 55	Ácido 3-{5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-benzóico	
 56	Ácido 3-(5-ciclopentilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	***
 57	Ácido 3-[5-(2,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****
 58	Ácido 3-(5-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico (*)	***
 59	Ácido 3-(5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico (*)	) 1- ***

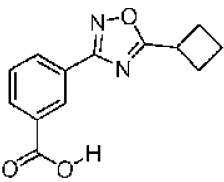
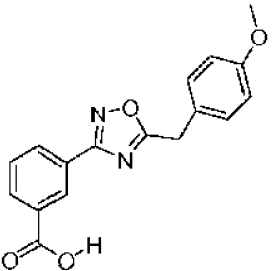
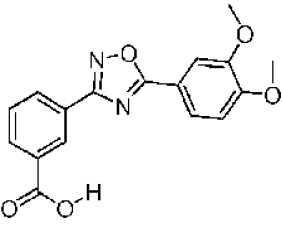
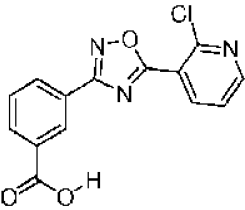
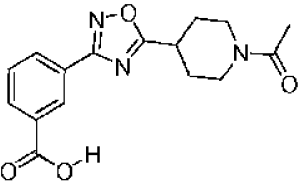
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 60	Ácido 3-(5-ciclobutil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzónico	- **
 61	Ácido 3-[5-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	**
 62	Ácido 3-[5-(3,4-dimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico	****
 63	Ácido 3-[5-(2-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico (*)	****
 64	Ácido 3-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzónico (*)	*

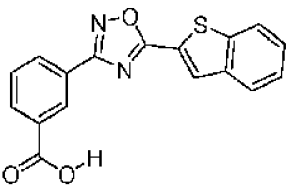
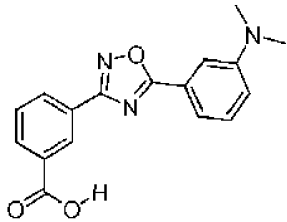
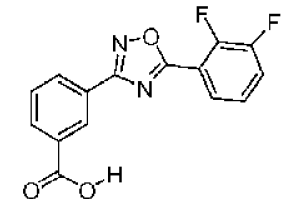
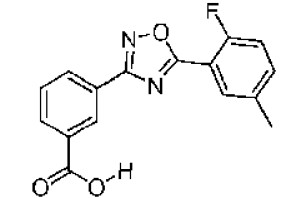
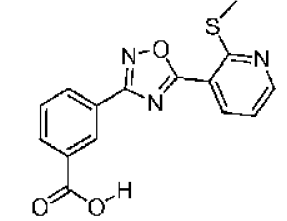
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 65	Ácido 3-(5-benzo[b]tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzóico	*****
 66	Ácido 3-[5-(3-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****
 67	Ácido 3-[5-(2,3-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****
 68	Ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	***
 69	Ácido 3-[5-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	****

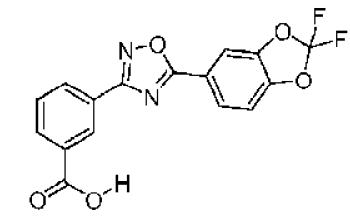
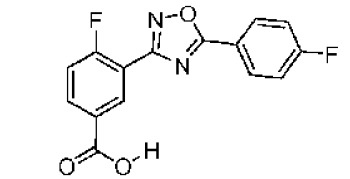
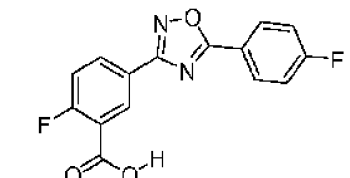
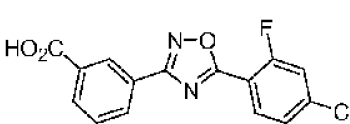
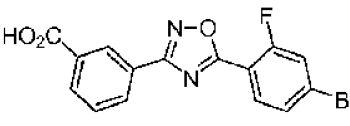
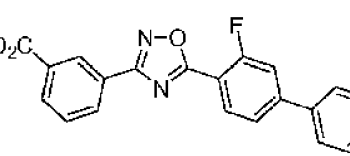
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 70	Ácido 3-[5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzóico	***
 71	Ácido 4-fluoro-3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzóico	*
 72	Ácido 2-fluoro-5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzóico	***
 73	Ácido 3-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzóico	****
 74	Ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzóico	***
 75	Ácido 3-[5-(3-fluorobifenil-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzóico	****

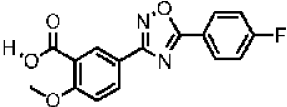
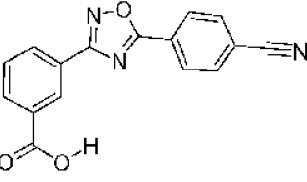
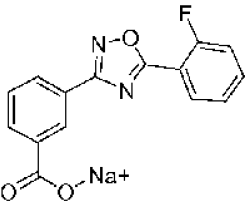
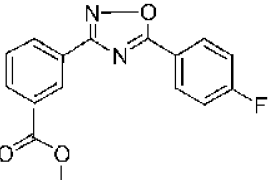
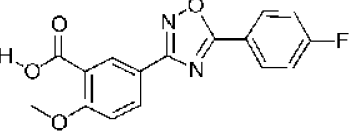
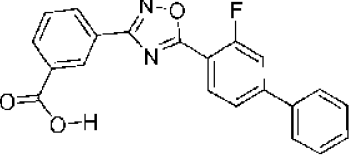
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 76	5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzóico	*
 77	Ácido 3-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****
 78	Sal de sódio de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****
 79	Éster metílico de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	***
 80	Ácido 5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzóico	*
 81	Ácido 3-[5-(3-fluorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	**

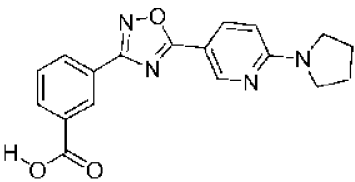
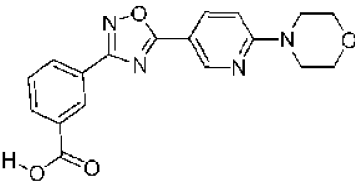
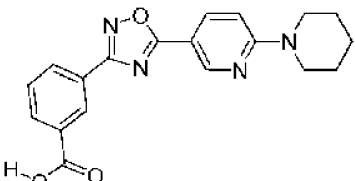
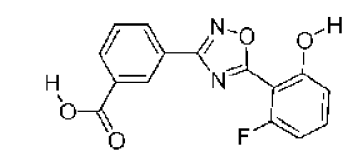
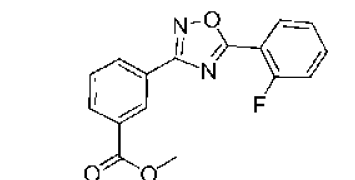
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 82	Ácido 3-[5-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****
 83	Ácido 3-[5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****
 84	Ácido 3-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2h-[1,2']bipiridinil-5'-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	****
 85	Ácido 3-[5-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	**
 86	Éster metílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	**

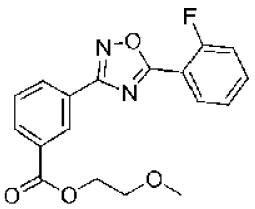
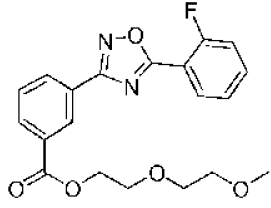
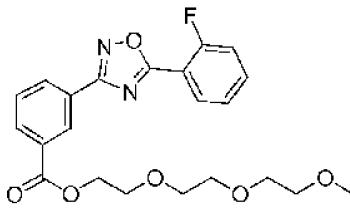
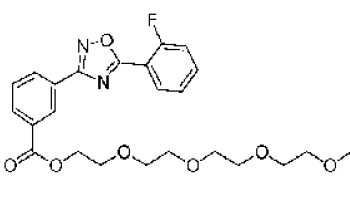
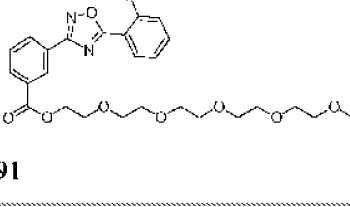
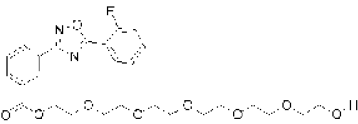
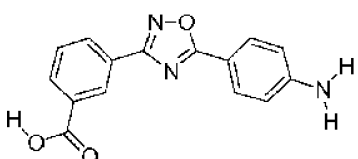
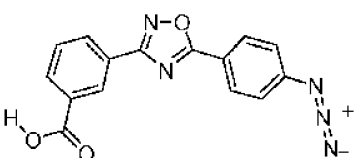
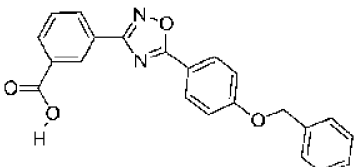
Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 87	Éster 2-metoxietílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	***
 88	Éster 2-(2-metoxietoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	**
 89	Éster 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	**
 90	Éster 2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}-etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	**
 91	Éster 2-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}-etoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	***

Tabela I: Composto	Nome do Composto	Actividade
 92	Éster 2-[2-(2-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}-etoxi)etoxi]etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	***
 93	Ácido 3-[5-(4-aminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	****
 94	Ácido 3-[5-(4-azidofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*****
 95	Ácido 3-[5-(4-benziloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzóico	*

As medições de actividade na Tabela I foram efectuadas num ensaio de repórter da luciferase com base em células (como descrito na Secção 4.2), compreendendo uma construção repórter de luciferase que contém um codão de terminação prematura UGA que foi transfectado de forma estável em células Embrionárias de Rim Humano 293T. Uma molécula pequena, ácido 3-[3-(4-isopropilfenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]benzóico, conhecida por permitir a leitura através de codões de terminação prematura, foi utilizada como padrão interno. As medições de actividade são baseadas na relação qualitativa entre a concentração mínima de composto requerida para produzir

uma dada proteína pela célula (potência) e a quantidade máxima de proteína produzida pela célula (eficácia). As actividades de potência e eficácia são classificadas como extremamente elevadas, muito elevadas ou significativas. A combinação destas actividades é utilizada para determinar a classificação da actividade. Os compostos que revelaram ter uma potência extremamente elevada e uma eficácia extremamente elevada de síntese de proteínas são classificados como "*****". Os compostos que revelaram ter uma potência extremamente elevada de síntese de proteínas e uma eficácia muito elevada foram classificados como "****". Os compostos que revelaram ter uma potência muito elevada de síntese de proteínas e uma eficácia extremamente elevada foram classificados como "****". Os compostos que revelaram ter uma potência muito elevada e uma eficácia muito elevada de síntese de proteínas são classificados como "****". Os compostos que revelaram ter uma potência muito elevada de síntese de proteína e uma eficácia significativa foram classificados como "***". Os compostos que revelaram ter uma potência significativa de síntese de proteína e uma eficácia muito elevada foram classificados como "***". Do mesmo modo, os compostos que revelaram ter uma potência e eficácia significativas de síntese de proteína foram classificados como "*" (ver tabela abaixo).

Potência	Eficácia	Classificação
Extremamente elevada	Extremamente elevada	*****
Extremamente elevada	Muito elevada	****
Muito elevada	Extremamente elevada	****
Muito elevada	Muito elevada	***
Muito elevada	Significativa	**
Significativa	Muito elevada	**
Significativa	Significativa	*

Os compostos que têm menos do que uma potência ou eficácia significativa de síntese de proteína, ou ambas, no ensaio de luciferase baseado em células, foram classificados sem asteriscos. No entanto, estes compostos crê-se que tenham utilidade nos métodos *in vivo*.

A presente invenção engloba a utilização *in vitro* de um composto da invenção, um composto da invenção para utilização *in vivo* e a incorporação de um composto da invenção em composições farmacêuticas e em formas de dosagem singulares úteis no tratamento e prevenção de uma variedade de doenças e desordens. As doenças e desordens específicas incluem aquelas que são melhoradas pela supressão de uma mutação sem sentido no ARN mensageiro.

Composições farmacêuticas incluindo formas de dosagem da invenção que compreendem um composto da invenção ou um seu polimorfo, sal, clatrato, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável, podem ser utilizadas nos métodos.

Sem limitação pela teoria, crê-se que um composto da invenção pode modular a terminação da tradução prematura e/ou a desintegração de ARNm mediada sem sentido. Consequentemente, uma primeira concretização da invenção refere-se a um composto da invenção para utilização num método de modulação da terminação da tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido, compreendendo o contacto de uma célula que exhibe uma mutação sem sentido com uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um seu polimorfo, sal, solvato, hidrato ou clatrato farmaceuticamente aceitável. Numa concretização particular, a invenção refere-se a um composto da invenção para utilização num método de indução de supressão sem sentido, compreendendo o contacto de uma célula que exhibe uma mutação sem sentido com uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um seu polimorfo, sal, solvato, hidrato ou clatrato farmaceuticamente aceitável.

ENSAIOS BIOLÓGICOS E ESTUDOS ANIMAIS

Os compostos que modulam a terminação de tradução prematura e/ou a degradação de ARNm mediada sem sentido podem ser identificados por uma série de técnicas. Por exemplo, métodos para avaliação de compostos que modulam a expressão pós-transcricional de qualquer gene com um codão de paragem de tradução prematura, são descritos na Publicação da Patente Internacional Nº. WO 01/44516 A2. Numa concretização preferida, um ARNm com um codão de terminação prematura é

traduzido *in vitro* e é utilizado para avaliar uma livraria de compostos em ensaio. Numa concretização preferida, o ARNm com o codão de terminação prematura é um gene repórter com um codão de terminação prematura.

Foram desenvolvidos dois ensaios para utilização em rastreios de alto débito para identificação de moléculas pequenas que promovem a supressão sem sentido. Cada ensaio utilizou luciferase dado que este é um ensaio de gene repórter funcional (a luz apenas é produzida se a proteína for funcional) e é extremamente sensível (A intensidade da luz é proporcional à concentração da luciferase na gama nM). O primeiro ensaio é um ensaio de repórter de luciferase com base em células e o segundo é um ensaio bioquímico constituído por lisado de reticulócito de coelho e um ARNm repórter de luciferase contendo sem sentido. No ensaio à base de células, uma construção de repórter de luciferase que contém um codão de terminação prematura UGA foi transfectado de forma estável em Células Embriónicas de Rim Humano 293T. No ensaio bioquímico, o ARNm que contém um codão de terminação prematura UGA foi utilizado como repórter numa reacção de tradução *in vitro* utilizando lisado de reticulócito de coelho suplementado com ARNt, hemina, creatina quinase, aminoácidos, KOAc, Mg(OAc)₂, e fosfato de creatina. A tradução do ARNm foi iniciada no seio de uma sequência líder derivada de vírus, o que diminuiu significativamente o custo do ensaio dado que não foi necessário ARN com o terminal 5' alterado ("capped"). O ARNm sintético foi preparado *in vitro* utilizando o promotor T7 e o estojo de transcrição *in vitro* MegaScript (Ambion). Em ambos os ensaios bioquímico e à base de células, a adição de uma molécula pequena conhecida por permitir a leitura através de codões de terminação prematura, ácido 3-[3-(4-isopropilfenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]benzóico, resultou em actividade aumentada da luciferase e foi, por isso, utilizada como padrão interno.

Podem também ser utilizados sistemas de modelo animal para demonstrar a segurança e eficácia dos compostos. Os compostos podem ser ensaiados quanto à actividade biológica utilizando modelos animais para uma doença, condição ou síndrome de interesse. Estes incluem animais resultantes de engenharia de

modo a conterem o elemento ARN alvo acoplado a um sistema de leitura funcional, tal como um rato transgénico.

Exemplos de modelos animais para fibrose quística incluem, mas não estão limitados a, ratinhos *cftr*(-/-) (ver, e.g., Freedman et al., 2001, *Gastroenterology* 121(4):950-7), ratinhos *cftr*(tm1HGU/tm1HGU) (ver, e.g., Bernhard et al., 2001, *Exp Lung Res* 27(4):349-66), ratinhos CFTR-deficientes com conductância Cl(-) mediada pelo cAMP defeituosa (ver, e.g., Stotland et al., 2000, *Pediatr Pulmonol* 30(5):413-24), e ratinhos "knockout" C57BL/6-*Cftr*(mlUNC)/*Cftr*(mlUNC) (ver, e.g., Stotland et al., 2000, *Pediatr Pulmonol* 30(5):413-24).

Exemplos de modelos animais para distrofia muscular incluem, mas não estão limitados a, rato, hamster, cão, gato, e *C. elegans*. Exemplos de modelos de rato para distrofia muscular incluem, mas não estão limitados a, o rato *dy*(-/-) (ver, e.g., Connolly et al., 2002, *J Neuroimmunol* 127(1-2):80-7), uma mutação de rato de distrofia muscular com miosite (*mdm*) (ver, e.g., Garvey et al., 2002, *Genomics* 79(2):146-9), o rato *mdx* (ver, e.g., Nakamura et al., 2001, *Neuromuscul Disord* 11(3):251-9), o rato "knockout" utrofina-distrofina (*dko*) (ver, e.g., Nakamura et al., 2001, *Neuromuscul Disord* 11(3):251-9), o rato *dy/dy* (ver, e.g., Dubowitz et al., 2000, *Neuromuscul Disord* 10(4-5):292-8), o modelo de rato *mdx*(Cv3) (ver, e.g., Pillers et al., 1999, *Laryngoscope* 109(8):1310-2), e o ratinho mutante ADR-MDX miotónico (ver, e.g., Kramer et al., 1998, *Neuromuscul Disord* 8(8):542-50). Exemplos de modelos de hamster para distrofia muscular incluem, mas não estão limitados a, hamsters sarcoglicano-deficientes (ver, e.g., Nakamura et al., 2001, *Am J Physiol Cell Physiol* 281(2):C690-9) e o hamster distrófico BIO 14.6 (ver, e.g., Sclenker & Burbach, 1991, *J Appl Physiol* 71(5):1655-62). Um exemplo de um modelo felino para distrofia muscular inclui, mas não está limitado a, o modelo de distrofia muscular felina hipertrófica (ver, e.g., Gaschen & Burgunder, 2001, *Acta Neuropathol* (Berl) 101(6):591-600). Os modelos caninos para distrofia muscular incluem, mas não estão limitados a, distrofia muscular do golden retriever (ver, e.g., Fletcher et al., 2001, *Neuromuscul Disord* 11(3):239-43) e distrofia muscular canina ligada a X

(ver, e.g., Valentine et al., 1992, Am J Med Genet 42(3):352-6). Exemplos de modelos de *C. elegans* para distrofia muscular estão descritos em Chamberlain & Benian, 2000, Curr Biol 10(21):R795-7 e Culetto & Sattelle, 2000, Hum Mol Genet 9(6):869-77.

Exemplos de modelos animais para hipercolesterolemia familiar incluem, mas não estão limitados a, ratinhos com falta de genes do receptor das LDL funcional (ver, e.g., Aji et al., 1997, Circulation 95(2):430-7), ratos Yoshida (ver, e.g., Fantappie et al., 1992, Life Sci 50(24):1913-24), o rato JCR:LA-cp (ver, e.g., Richardson et al., 1998, Atherosclerosis 138(1):135-46), suínos (ver, e.g., Hasler-Rapacz et al., 1998, Am J Med Genet 76(5):379-86), e o coelho hiperlipidêmico hereditário Watanabe (ver, e.g., Tsutsumi et al., 2000, Arzneimittelforschung 50(2):118-21; Harsch et al., 1998, Br J Pharmacol 124(2):227-82; e Tanaka et al., 1995, Atherosclerosis 114(1):73-82).

Um exemplo de um modelo animal para cancro humano em geral inclui, mas não está limitado a, tumores de ocorrência espontânea em animais de companhia (ver, e.g., Vail & MacEwen, 2000, Cancer Invest 18(8):781-92). Exemplos de modelos animais para cancro do pulmão incluem, mas não estão limitados a, modelos animais de cancro do pulmão descritos por Zhang & Roth (1994, In Vivo 8(5):755-69) e um modelo de rato transgênico com função p53 interrompida (ver, e.g., Morris et al., 1998, J La State Med Soc 150(4):179-85). Um exemplo de um modelo animal para cancro da mama inclui, mas não está limitado a, um rato transgênico que sobreexpressa ciclina D1 (ver, e.g., Hosokawa et al., 2001, Transgenic Res 10(5):471-8). Um exemplo de um modelo animal para cancro do cólon inclui, mas não está limitado a, um rato duplo "knockout" TCRbeta e p53 (ver, e.g., Kado et al., 2001, Cancer Res 61(6):2395-8). Exemplos de modelos animais para cancro pancreático incluem, mas não estão limitados a, um modelo metastático de adenocarcinoma pancreático de murino Panc02 (ver, e.g., Wang et al., 2001, Int J Pancreatol 29(1):37-46) e ratinhos nu-nu gerados em tumores pancreáticos subcutâneos (ver, e.g., Ghaneh et al., 2001, Gene Ther 8(3):199-208). Exemplos de modelos animais para linfoma não Hodgkin incluem, mas não estão limitados a, um rato com uma imunodeficiência combinada severa

("SCID") (ver, e.g., Bryant et al., 2000, Lab Invest 80(4):553-73) e um rato transgênico IgHmu-HOX11 (ver, e.g., Hough et al., 1998, Proc Natl Acad Sci EUA 95(23):13853-8). Um exemplo de um modelo animal para cancro do esófago inclui, mas não está limitado a, um rato transgênico para o oncogene do vírus do papiloma humano tipo 16 E7 (ver, e.g., Herber et al., 1996, J Virol 70(3): 1873-81). Exemplos de modelos animais para carcinomas coloreticais incluem, mas não estão limitados a, modelos de rato Apc (ver, e.g., Fodde & Smits, 2001, Trends Mol Med 7(8):369-73 e Kuraguchi et al., 2000, Oncogene 19(50):5755-63). Um exemplo de um modelo animal para neurofibromatose inclui, mas não está limitado a, um ratinho mutante NF1 (ver, e.g., Cichowski et al., 1996, Semin Cancer Biol 7(5):291-8). Exemplos de modelos animais para retinoblastoma incluem, mas não estão limitados a, ratinhos transgênicos que expressam o antigénio T do vírus símio 40 na retina (ver, e.g., Howes et al., 1994, Invest Ophthalmol Vis Sci 35(2):342-51 e Windle et al., 1990, Nature 343(6259):665-9) e ratos consanguíneos (ver, e.g., Nishida et al., 1981, Curr Eye Res 1(1):53-5 e Kobayashi et al., 1982, Acta Neuropathol (Berl) 57(2-3):203-8). Exemplos de modelos animais para tumor de Wilms incluem, mas não estão limitados a, um ratinho "knockout" WT1 (ver, e.g., Scharnhorst et al., 1997, Cell Growth Differ 8(2): 133-43), uma sublinha de rato com uma incidência elevada de neuroblastoma (ver, e.g., Mesfin & Breech, 1996, Lab Anim Sci 46(3):321-6), e um rato Wistar/Furth com tumor de Wilms (ver, e.g., Murphy et al., 1987, Anticancer Res 7(4B):717-9).

Exemplos de modelos animais para retinite pigmentosa incluem, mas não estão limitados a, o rato do Royal College of Surgeons ("RCS") (ver, e.g., Vollrath et al., 2001, Proc Natl Acad Sci EUA 98(22): 12584-9 e Hanitzsch et al., 1998, Acta Anat (Basel) 162(2-3): 119-26), um ratinho rodopsina "knockout" (ver, e.g., Jaissle et al., 2001, Invest Ophthalmol Vis Sci 42(2):506-13), e ratos Wag/Rij (ver, e.g., Lai et al., 1980, Am J Pathol 98(1):281-4).

Exemplos de modelos animais para cirrose incluem, mas não estão limitados a, ratos expostos a CCl₄ (ver, e.g., Kloehn et al., 2001, Horm Metab Res 33(7):394-401) e modelos de roedores instigados por componentes de células bacterianas ou colite

(ver, e.g., Vierling, 2001, Best Pract Res Clin Gastroenterol 15(4):591-610).

Exemplos de modelos animais para hemofilia incluem, mas não estão limitados a, modelos de roedores para hemofilia A (ver, e.g., Reipert et al., 2000, Thromb Haemost 84(5):826-32; Jarvis et al., 1996, Thromb Haemost 75(2):318-25; e Bi et al., 1995, Nat Genet 10(1):119-21), modelos caninos para hemofilia A (ver, e.g., Gallo-Penn et al., 1999, Hum Gene Ther 10(11):1791-802 e Connelly et al., 1998, Blood 91(9):3273-81), modelos de murino para hemofilia B (ver, e.g., Snyder et al., 1999, Nat Med 5(1):64-70; Wang et al., 1997, Proc Natl Acad Sci EUA 94(21):11563-6; e Fang et al., 1996, Gene Ther 3(3):217-22), modelos caninos para hemofilia B (ver, e.g., Mount et al., 2002, Blood 99(8):2670-6; Snyder et al., 1999, Nat Med 5(1):64-70; Fang et al., 1996, Gene Ther 3(3):217-22); e Kay et al., 1994, Proc Natl Acad Sci EUA 91(6):2353-7), e um modelo de macaco reso para hemofilia B (ver, e.g., Lozier et al., 1999, Blood 93(6):1875-81).

Exemplos de modelos animais para a doença de von Willebrand incluem, mas não estão limitados a, ratos de estirpe consanguínea RIIIS/J (ver, e.g., Nichols et al., 1994, 83(11):3225-31 e Sweeney et al., 1990, 76(11):2258-65), ratos injectados com botrocetina (ver, e.g., Sanders et al., 1988, Lab Invest 59(4):443-52), e modelos de porcino para a doença de von Willebrand (ver, e.g., Nichols et al., 1995, Proc Natl Acad Sci EUA 92(7): 2455-9; Johnson & Bowie, 1992, J Lab Clin Med 120(4):553-8); e Brinkhous et al., 1991, Mayo Clin Proc 66(7):733-42).

Exemplos de modelos animais para talassemia b incluem, mas não estão limitados a, modelos de murino com mutações em genes globina (ver, e.g., Lewis et al., 1998, Blood 91(6):2152-6; Raja et al., 1994, Br J Haematol 86(1):156-62; Popp et al., 1985, 445:432-44; e Skow et al., 1983, Cell 34(3):1043-52).

Exemplos de modelos animais para pedras dos rins incluem, mas não estão limitados a, ratos hipercalciúricos genéticos (ver, e.g., Bushinsky et al., 1999, Kidney Int 55(1):234-43 e Bushinsky et al., 1995, Kidney Int 48(6):1705-13), ratos

tratados quimicamente (ver, e.g., Grases et al., 1998, Scand J Urol Nephrol 32(4):261-5; Burgess et al., 1995, Urol Res 23(4):239-42; Kumar et al., 1991, J Urol 146(5):1384-9; Okada et al., 1985, Hinyokika Kyo 31 (4):565-77; e Bluestone et al., 1975, Lab Invest 33(3):273-9), ratos hiperoxalúricos (ver, e.g., Jones et al., 1991, J Urol 145(4):868-74), porcos com nefroscopia flexível retrógrada (ver, e.g., Seifmeh et al., 2001, 57(4):832-6), e coelhos com um tracto urinário superior obstruído (ver, e.g., Itatani et al., 1979, Invest Urol 17(3):234-40).

Exemplos de modelos animais para ataxia-telangiectasia incluem, mas não estão limitados a, modelos de murino de ataxia-telangiectasia (ver, e.g., Barlow et al., 1999, Proc Natl Acad Sci EUA 96(17):9915-9 e Inoue et al., 1986, Cancer Res 46(8):3979-82).

Exemplos de modelos animais para doenças de armazenamento lisossomal incluem, mas não estão limitados a, modelos de rato para mucopolissacaridose tipo VII (ver, e.g., Brooks et al., 2002, Proc Natl Acad Sci EUA. 99(9):6216-21; Monroy et al., 2002, Bone 30(2):352-9; Vogler et al., 2001, Pediatr Dev Pathol. 4(5):421-33; Vogler et al., 2001, Pediatr Res. 49(3):342-8; e Wolfe et al., 2000, Mol Ther. 2(6):552-6), um modelo de rato para leucodistrofia metacromática (ver, e.g., Matzner et al., 2002, Gene Ther. 9(1):53-63), um modelo de rato de doença de Sandhoff (ver, e.g., Sango et al., 2002, Neuropathol Appl Neurobiol. 28(1):23-34), modelos de rato para mucopolissacaridose tipo III A (ver, e.g., Bhattacharyya et al., 2001, Glycobiology 11(1):99-10 e Bhaumik et al., 1999, Glycobiology 9(12):1389-96.), ratinhos com deficiência em arilsulfatase A (ASA) (ver, e.g., D'Hooge et al., 1999, Brain Res. 847(2):352-6 e D'Hooge et al., 1999, Neurosci Lett. 273(2):93-6); ratinhos com uma mutação aspartilglucosaminúria (ver, e.g., Jalanko et al., 1998, Hum Mol Genet. 7(2):265-72); modelos felinos de mucopolissacaridose tipo VI (ver, e.g., Crawley et al., 1998, J Clin Invest. 101(1): 109-19 e Norrdin et al., 1995, Bone 17(5):485-9); um modelo felino de doença de Niemann-Pick tipo C (ver, e.g., March et al., 1997, Acta Neuropathol (Berl). 94(2):164-72); ratinhos com deficiência em esfingomielinase ácida (ver, e.g., Otterbach & Stoffel, 1995, Cell 81(7): 1053-

6), e manosidose bovina (ver, e.g., Jolly et al., 1975, Birth Defects Orig Artic Ser. 11(6):273-8).

Exemplos de modelos animais para esclerose tuberosa ("TSC") incluem, mas não estão limitados a, um modelo de rato de TSC1 (ver, e.g., Kwiatkowski et al., 2002, Hum Mol Genet. 11(5):525-34), um rato "knockout" Tsc1 (homólogo TSC1) (ver, e.g., Kobayashi et al., 2001, Proc Natl Acad Sci EUA. 2001 Jul 17; 98(15):8762-7), um modelo de rato de gene TSC2 mutante (Eker) (ver, e.g., Hino 2000, Nippon Rinsho 58(6):1255-61; Mizuguchi et al., 2000, J Neuropathol Exp Neurol. 59(3):188-9; e Hino et al., 1999, Prog Exp Tumor Res. 35:95-108); e ratinhos Tsc2(+/-) mice (ver, e.g., Onda et al., 1999, J Clin Invest. 104(6):687-95).

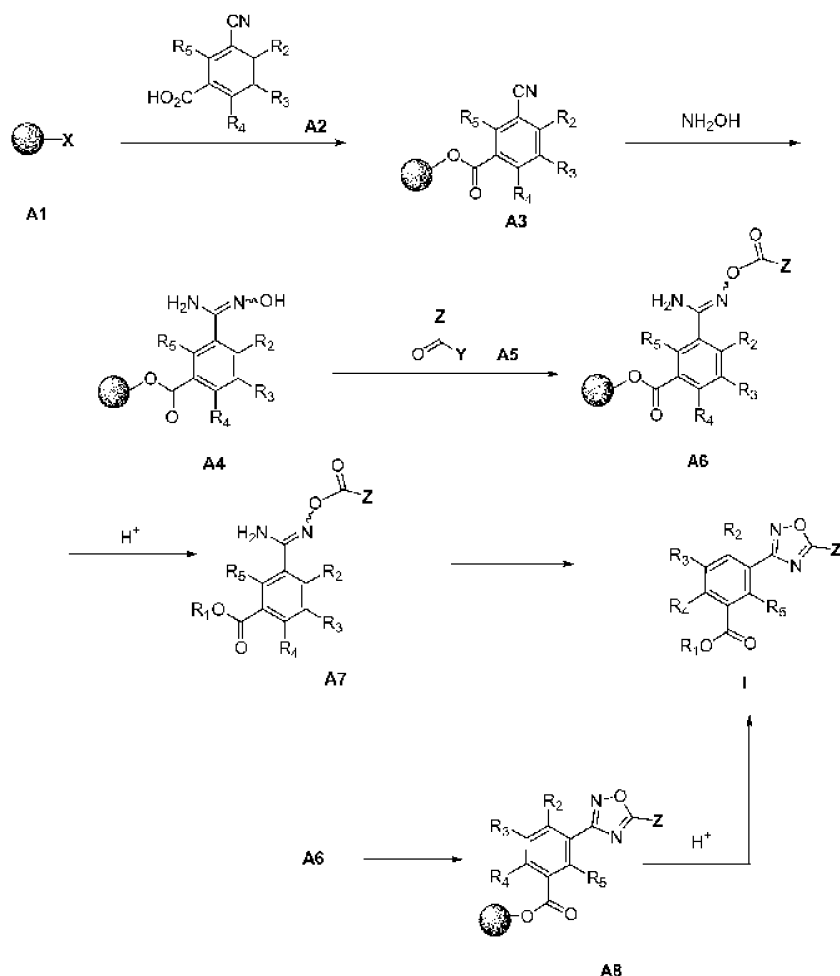
SÍNTESE E PREPARAÇÃO

Os compostos da invenção podem ser obtidos por meio de metodologia de síntese padrão, bem conhecida, ver e.g. March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4^a ed., 1992. Os materiais de partida úteis para a preparação dos compostos da invenção e os intermediários necessários, estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados a partir de materiais disponíveis comercialmente, utilizando métodos de síntese e reagentes conhecidos.

Os Compostos podem ser sintetizados utilizando a síntese representada nos Esquemas A e B abaixo. Os compostos da presente invenção podem ser preparados pelos métodos discutidos na secção seguinte.

Os compostos de fórmula **I** podem ser preparados utilizando a metodologia representada no Esquema **A**.

Esquema A.

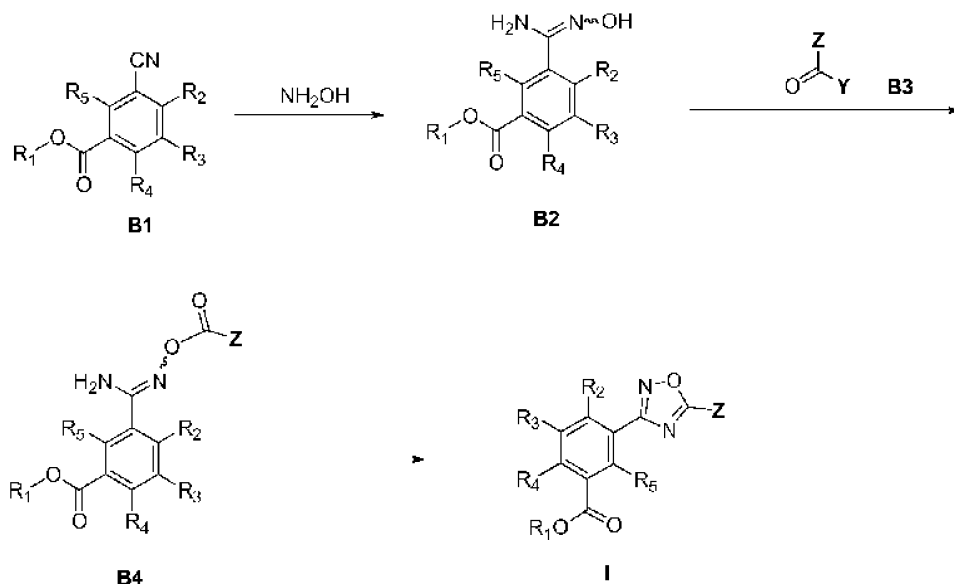


A resina ácido-lábil **A1** tal como resina de tritilo, resina de cloreto de 2-clorotritilo, resina de fenilacetamidometilo (PAM) e resina de álcool p-alcoxibenzílico pode ser utilizada nesta invenção. O acoplamento do composto de ácido benzóico **A2** e de resina de tritilo (aqui X = cloreto de 2-clorotritilo) pode ser efectuada num solvente adequado tal como diclorometano, dimetilformamida, tolueno, na presença de um reagente amina terciária tal como diisopropiletilamina ou trietilamina. Num método alternativo, a resina acilada **A3** é preparada convenientemente utilizando condições de formação de ligação éster padrão utilizando diisopropilcarbodiimida (para resina de fenilacetamidometilo e resina de álcool p-alcoxibenzílico) ou equivalentes tais como hexafluorofosfato de benzotriazole-1-iloxitrispirrolidinofosfónio (PiBOP), hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfónio (PiBrOP), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

(EDC) sem ou com diisopropiletilamina em dimetilformamida. O éster cianobenzóico ligado à resina pode ser tratado com hidroxilamina num solvente inerte tal como etanol, tetrahydrofurano, dioxano e dimetilformamida ou misturas com ou sem diisopropiletilamina para dar o composto hidroxiamidina **A4**. A resina hidroxiamidina **A4** pode ser utilizada como um ligante comum para a síntese dos compostos da livraria 1,2,4-oxadiazole com variação do resto do composto de estrutura **I** como mostrado no Esquema **A**. O composto hidroxiamidina ligado a resina é acilado com um reagente **A5**, em que o grupo **Y** representa alguns grupos removíveis, tais como halogeno, imidazoílo, p-nitrofenol, etc., na presença de um reagente básico, tal como diisopropiletilamina ou trietilamina, num solvente inerte tal como diclorometano, tetrahydrofurano e dimetilformamida ou misturas. Num método alternativo, a acilação é realizada convenientemente com um reagente **5**, em que o grupo **Y** representa hidroxil, utilizando diisopropilcarbodiimida ou equivalentes tais como hexafluorofosfato de benzotriazole-1-iloxitrispirrolidino-fosfónio, hexafluorofosfato de bromotrispirrolidino-fosfónio, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sem ou com diisopropiletilamina em dimetilformamida. O composto acilado ligado a resina **A6** é clivado sob condições ácidas tais como ácido trifluoroacético 2 molar em diclorometano, ou ácido acético 3 molar em diclorometano, para dar o composto desejado **A7**. Pode ser efectuada uma reacção de fecho do anel no composto ácido livre **A7** por refluxo num solvente inerte tal como tolueno, tetrahydrofurano, dioxano e dimetilformamida ou misturas com ou sem um reagente básico tal como diisopropiletilamina, trietilamina ou fluoreto de tetrabutylamónio, para dar o composto 1,2,4-oxadiazole **I**. Pode ser realizada uma reacção alternativa de fecho do anel por desidrociclicização do composto ligado a resina **A6** (Esquema A). Esta transformação pode ser conseguida com ou sem um reagente básico tal como trietilamina, diisopropiletilamina, ou fluoreto de tetrabutylamónio num solvente inerte tal como tolueno, tetrahydrofurano, dioxano e dimetilformamida ou misturas. As temperaturas da reacção variam desde a ambiente ao refluxo do solvente.

A química de fase sólida descrita acima pode ser aplicada à síntese em fase de solução de compostos de estrutura **I**. Isto é descrito no Esquema **B**, abaixo.

Esquema B.



O composto ciano **B1** é hidoxiamidinado com hidoxilamina. Esta reacção é usualmente realizada na presença de um reagente básico tal como trietilamina, carbonato de potássio ou diisopropiletilamina, num solvente tal como metanol, etanol, terc-butanol, tetrahydrofano ou dimetilformida, e a temperaturas que variam desde a ambiente até à temperatura de refluxo do solvente escolhido. O composto hidoxiamidina **B2** é acilado com um reagente **B3**, em que o grupo **Y** representa alguns grupos removíveis, tais como halogeno, imidazóilo, p-nitrofenol, etc. A reacção é usualmente realizada com um reagente básico, tal como trietilamina ou diisopropiletilamina, num solvente tal como diclorometano, tetrahydrofano ou dimetilformida. Num método alternativo, a acilação é realizada convenientemente sob reacções de formação de ligação éster usuais, em que o grupo **Y** representa hidroxil, utilizando diisopropilcarbodiimida ou equivalentes tais como hexafluorofosfato de benzotriazole-1-iloxitrispirrolidino-fosfónio, hexafluorofosfato de bromotrispirrolidino-fosfónio, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida com ou sem diisopropiletilamina. O fecho do anel no composto acilado **B4** pode ser realizado com ou sem um reagente básico

tal como trietilamina ou diisopropiletilamina, num solvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano, tolueno ou dimetilformaida, e a temperaturas que variam desde a ambiente até à temperatura de refluxo do solvente escolhido.

COMPOSTOS PARA UTILIZAÇÃO NOS MÉTODOS

A invenção engloba os compostos da invenção para utilização em métodos de tratamento e prevenção de doenças ou desordens melhoradas pela supressão da terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido num paciente, que compreendem a administração a um paciente necessitado desse tratamento ou prevenção de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou de um seu solvato, polimorfo, sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitável.

Numa concretização, a presente invenção engloba o tratamento ou prevenção de qualquer doença que esteja associada com um gene que exiba terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido. Numa concretização, a doença é devida, em parte, à falta de expressão do gene resultante de um códon de paragem prematura. Exemplos específicos de genes que podem exibir terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido e de doenças associadas com a terminação de tradução prematura e/ou com a degradação de ARNm mediada sem sentido são encontrados no Pedido de Patente dos EUA Nº 60/390,747, com o título: Métodos Para a Identificação de Moléculas Pequenas Que Modulam a Terminação de Tradução Prematura e a Degradação de ARNm Mediada Sem Sentido, apresentado em 21 de Junho de 2002.

As doenças melhoradas pela supressão da terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido incluem, mas não estão limitadas a: uma doença genética, cancro, uma doença autoimune, uma doença do sangue, uma doença de colagénio, diabetes, uma doença neurodegenerativa, uma doença proliferativa, uma doença cardiovascular, uma doença pulmonar, uma doença inflamatória ou uma doença do sistema nervoso central.

As doenças genéticas específicas no âmbito dos métodos da invenção incluem mas não estão limitadas a, amiloidose, hemofilia, doença de Alzheimer, doença de Tay Sachs, aterosclerose, gigantismo, nanismo, hipotireoidismo, hipertireoidismo, envelhecimento, obesidade, doença de Parkinson, doença de Niemann Pick, fibrose quística, distrofia muscular, doença cardíaca, pedras dos rins, ataxia-telangiectasia, hipercolesterolemia familiar, retinite pigmentosa, doença de armazenamento lisossomal, esclerose tuberosa, distrofia muscular de Duchenne e síndrome de Marfan. Os tumores sólidos e outros cancros estão incluídos nos métodos da invenção.

Noutra concretização, a doença genética é uma doença autoimune. Numa concretização preferida, a doença autoimune é artrite reumatóide ou doença de enxerto versus hospedeiro.

Noutra concretização, a doença genética é uma doença do sangue. Numa concretização preferida, a doença do sangue é hemofilia, doença de Von Willebrand, ataxia-telangiectasia, talassemia b ou pedras dos rins.

Noutra concretização, a doença genética é uma doença de colagénio. Numa concretização, a doença de colagénio é osteogénese imperfeita ou cirrose.

Noutra concretização, a doença genética é diabetes.

Noutra concretização, a doença genética é uma doença inflamatória. Numa concretização preferida, a doença inflamatória é artrite.

Noutra concretização, a doença genética é uma doença do sistema nervoso central. Numa concretização, a doença do sistema nervoso central é uma doença neurodegenerativa. Numa concretização preferida, a doença do sistema nervoso central é esclerose múltipla, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, doença de Alzheimer, doença de Tay Sachs, lipofuscinose ceróide neuronal infantil tardia (LCNIT) ou doença de Parkinson.

Noutra concretização, a doença genética é cancro. Numa concretização preferida, o cancro é da cabeça e pescoço, olhos, pele, boca, garganta, esófago, tórax, ossos, pulmões, cólon, sigmóide, recto, estômago, próstata, mama, ovário, rins, fígado, pâncreas, cérebro, intestino, coração ou supra-renais.

Noutra concretização preferida, o cancro é associado com genes supressores de tumores (ver, e.g. Garinis et al. 2002, Hum Gen 111:115-117; Meyers et al. 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 95: 15587-15591; Kung et al. 2000, Nature Medicine 6(12): 1335-1340. Esses genes supressores de tumores incluem, mas não estão limitados a, APC, ATM, BRAC1, BRAC2, MSH1, pTEN, Rb e p53.

Numa concretização particularmente preferida, o gene supressor de tumores é o gene p53. Mutações sem sentido foram identificadas no gene p53 e foram implicadas em cancro. Foram identificadas várias mutações sem sentido no gene p53 (ver, e.g., Masuda et al., 2000, Tokai J Exp Clin Med. 25(2):69-77; Oh et al., 2000, Mol Cells 10(3):275-80; Li et al., 2000, Lab Invest. 80(4):493-9; Yang et al., 1999, Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 21 (2):114-8; Finkelstein et al., 1998, Mol Diagn. 3(1):37-41; Kajiyama et al., 1998, Dis Esophagus. 11(4):279-83; Kawamura et al., 1999, Leuk Res. 23(2):115-26; Radig et al., 1998, Hum Pathol. 29(11):1310-6; Schuyer et al., 1998, Int J Cancer 76(3):299-303; Wang-Gohrke et al., 1998, Oncol Rep. 5(1):65-8; Fulop et al., 1998, J Reprod Med. 43(2): 119-27; Ninomiya et al., 1997, J Dermatol Sci. 14(3):173-8; Hsieh et al., 1996, Cancer Lett. 100(1-2):107-13; Rail et al., 1996, Pancreas. 12(1):10-7; Fukutomi et al., 1995, Nippon Rinsho. 53(11):2764-8; Frebourg et al., 1995, Am J Hum Genet. 56(3):608-15; Dove et al., 1995, Cancer Surv. 25:335-55; Adamson et al., 1995, Br J Haematol. 89(1):61-6; Grayson et al., 1994, Am J Pediatr Hematol Oncol. 16(4):341-7; Lepelley et al., 1994, Leukemia. 8(8):1342-9; McIntyre et al., 1994, J Clin Oncol. 12(5):925-30; Horio et al., 1994, Oncogene. 9(4):1231-5; Nakamura et al., 1992, Jpn J Cancer Res. 83(12):1293-8; Davidoff et al., 1992, Oncogene. 7(1):127-33; e Ishioka et al., 1991, Biochem Biophys Res Commun. 177(3):901-6. Qualquer doença associada com um gene p53 que codifica um codão de tradução prematuro, incluindo, mas não limitado a, as mutações sem sentido descritas nas referências

citadas acima, pode ser tratada ou prevenida pelos compostos, sem limitação pela teoria estes compostos medeiam a terminação de tradução prematura e/ou a degradação de ARNm mediada sem sentido.

Noutras concretizações, as doenças a tratar ou prevenir por administração a um paciente necessitado, de uma quantidade eficaz dos compostos incluem tumor sólido, sarcoma, carcinomas, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiiossarcoma, rabdomiiossarcoma, carcinoma do cólon, cancro pancreático, cancro da mama, cancro do ovário, cancro da próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinoma de glândulas sudoríparas, carcinoma de glândulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renais, hepatoma, carcinoma de ductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cancro cervical, tumor testicular, carcinoma do pulmão, carcinoma do pulmão de células pequenas, carcinoma da bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, um tumor de origem no sangue, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia não linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, ou mieloma múltiplo. Ver e.g., Harrison's Principles of Internal Medicine, Eugene Braunwald et al., eds., pág. 491-762 (15^a ed. 2001).

Numa concretização preferida, a invenção engloba um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma doença melhorada por modulação da

terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido, ou de melhoramento de um ou mais sintomas associados com aquela, que compreende o contacto de uma célula com uma quantidade eficaz do composto. As células abrangidas pelos presentes métodos incluem células animais, células mamíferas, células bacterianas, células de plantas e células infectadas com vírus. Numa concretização, o codão sem sentido estava presente no ADN progenitor. Noutra concretização, o codão sem sentido resultou de mutagénese.

Em certas concretizações, o composto, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, é administrado a um paciente, de preferência um mamífero, com maior preferência um humano, como uma medida preventiva contra uma doença associada com a terminação de tradução prematura e/ou a degradação de ARNm mediada sem sentido.

Numa concretização preferida, é primeiro determinado que o paciente sofre de uma doença associada com terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido. Noutra concretização, o paciente foi submetido a um processo de rastreio para determinar a presença de uma mutação sem sentido que compreende os passos de rastrear um sujeito, ou células extraídas do mesmo, por um ensaio de rastreio de mutações sem sentido aceitável. Numa concretização preferida, o ADN do paciente pode ser sequenciado ou sujeito a análise Southern Blot, reacção de polimerase em cadeia (PCR), utilização de pequenas repetições seguidas (STR) ("Short Tandem Repeat"), ou análise de fragmentos de restrição de comprimento polimórficos (RFLP) para determinar se uma mutação sem sentido está presente no ADN do paciente. Em alternativa, pode ser determinado se níveis alterados da proteína com a mutação sem sentido são expressos no paciente por ensaios "western blot" ou outros imunoensaios. Noutra concretização, o paciente é uma criança ainda não nascida que foi rastreada no útero quanto à presença de uma mutação sem sentido. A administração do composto pode ocorrer antes ou depois do nascimento. Numa concretização relacionada, a terapia é personalizada, na medida em que o paciente é rastreado por um ensaio de rastreio de mutações sem sentido e tratado pela administração de um ou mais compostos da invenção; particularmente, o paciente pode ser tratado com um composto

particularmente adequado para as mutações em questão; e.g., dependendo do tipo de doença, do tipo de células e do gene em questão. Esses métodos são todos bem conhecidos dos peritos na especialidade.

Noutra concretização, as células (e.g., células animais, células mamíferas, células bacterianas, células de plantas e células infectadas com vírus) são rastreadas quanto a terminação de tradução prematura e/ou degradação de ARNm mediada sem sentido com um método tal como descrito acima (i.e., o ADN da célula pode ser sequenciado ou sujeito a "Southern Blot", reacção de cadeia de polimerase (PCR), utilização de repetições pequenas seguidas (STR), ou análise de fragmentos de restrição de comprimento polimórficos (RFLP) para determinar se está presente uma mutação sem sentido no ADN da célula).

Métodos específicos compreendem ainda a administração de um agente terapêutico adicional (i.e. um agente terapêutico que não um composto da invenção). Em certas concretizações da presente invenção, os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com pelo menos outro agente terapêutico. Os agentes terapêuticos incluem, mas não estão limitados a analgésicos não opióides; agentes anti-inflamatórios não esteróides; antieméticos; bloqueadores adrenérgicos; anticonvulsivos; antidepressivos; bloqueadores do canal do Ca^{2+} ; agente anti-cancro e misturas destes.

Em certas concretizações, os compostos podem ser administrados ou formulados em combinação com agentes anti-cancro. Os agentes anti-cancro adequados incluem, mas não estão limitados a, agentes alquilantes; mostardas de azoto; antagonistas de folato; antagonistas de purina; antagonistas de pirimidina; agentes anti-microtúbulo; inibidores de topoisomerase; agentes indutores de apoptose; inibidores de angiogénese; podofilotoxinas; nitrosoureas; cisplatina; carboplatina; interferão; asparaginase; tamoxifeno; leuprolida; flutamida; megestrol; mitomicina; bleomicina; doxorubicina; irinotecano e taxol.

Em certas concretizações, os compostos podem ser administrados ou formulados em combinação com antibióticos. Em

certas concretizações, o antibiótico é um macrólido (e.g., tobramicina (Tobi®)), uma cefalosporina (e.g., cefalexina (Keflex®), cefradina (Velosef®), cefuroxima (Ceftin®), cefprozil (Cefzil®), cefaclor (Ceclor®), cefixima (Suprax®) ou cefadroxilo (Duricef®)), uma claritromicina (e.g., claritromicina (Biaxin®)), uma eritromicina (e.g., eritromicina (EMycin®)), uma penicilina (e.g., penicilina V (V-Cillin K® ou Pen Vee K®)) ou uma quinolona (e.g., ofloxacina (Floxin®), ciprofloxacina (Cipro®) ou norfloxacina (Noroxin®)). Numa concretização preferida, o antibiótico é activo contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Os compostos da invenção e os outros agentes terapêuticos podem actuar aditivamente ou, com maior preferência, sinergicamente. Numa concretização preferida, uma composição que compreende um composto da invenção é administrado concorrentemente com a administração de outro agente terapêutico, que pode fazer parte da mesma composição ou estar numa composição diferente daquela que compreende os compostos da invenção. Noutra concretização, um composto da invenção é administrado antes, ou subsequentemente à administração de outro agente terapêutico.

A magnitude de uma dose profilática ou terapêutica de um ingrediente activo particular da invenção na gestão aguda ou crónica de uma doença ou condição variará, no entanto, com a natureza e severidade da doença ou condição e a via por meio da qual o ingrediente activo é administrado. A dose e talvez a frequência da dose variarão também de acordo com a idade, peso corporal e resposta do paciente individual. Os regimes de dosagem adequados podem ser facilmente seleccionados pelos peritos na especialidade tendo em consideração esses factores. Em geral, o intervalo de doses diárias recomendado para as condições aqui descritas situa-se na gama de desde cerca de 0,1 mg a cerca de 2000 mg por dia, administradas como uma dose singular uma vez por dia, de preferência em doses divididas ao longo do dia. Numa concretização, a dose diária é administrada numa dose singular ou em doses divididas igualmente. Especificamente, um intervalo de doses diárias deve ser desde cerca de 5 mg a cerca de 500 mg por dia, mais especificamente entre cerca de 10 mg e cerca de 200 mg por dia. Na gestão do

paciente, a terapia deve ser iniciada a uma dose inferior, talvez cerca de 1 mg a cerca de 25 mg e aumentada se necessário até cerca de 200 mg a cerca de 2000 mg por dia, quer como uma dose singular quer como doses divididas, dependendo da resposta global do paciente.

Pode ser necessário utilizar dosagens do ingrediente activo fora dos intervalos aqui revelados em certos casos, tal como será evidente para os peritos na especialidade. Além disso, faz-se notar que o clínico ou médico assistente saberá como e quando interromper, ajustar ou terminar a terapia em conjunto com a resposta individual do paciente.

As frases "quantidade terapeuticamente eficaz", "quantidade profilaticamente eficaz" e "quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz", tal como utilizadas aqui englobam as quantidades de dosagem descritas acima e a programação de frequência das doses. Podem ser aplicáveis quantidades terapeuticamente eficazes diferentes para doenças e condições diferentes, tal como será prontamente reconhecido pelos peritos na especialidade. Do mesmo modo, quantidades suficientes para tratar ou prevenir essas doenças, mas insuficientes para provocar, ou suficientes para reduzir, efeitos adversos associados com terapias convencionais são também englobadas pelas quantidades de dosagem descritas acima e pela programação de frequência das doses.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

As composições farmacêuticas e as formas de dosagem unitária que compreendem um composto da invenção, ou um seu polimorfo, sal, solvato, hidrato ou clatrato farmaceuticamente aceitável, são também englobadas pela invenção. As formas de dosagem individuais da invenção podem ser adequadas para administração por via oral, via mucosa (incluindo sublingual, bucal, rectal, nasal, ou vaginal), parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, injeção em bólus, intraarterial, ou intravenosa), transdérmica, ou tópica.

As composições farmacêuticas e formas de dosagem da invenção compreendem um composto da invenção ou um seu polimorfo, sal, solvato, hidrato ou clatrato farmaceuticamente

aceitável. As composições farmacêuticas e formas de dosagem da invenção tipicamente compreendem também um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Uma composição farmacêutica particular englobada por esta concretização compreende um composto da invenção ou um seu polimorfo, sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitável e pelo menos um agente terapêutico adicional. Exemplos de agentes terapêuticos adicionais incluem, mas não estão limitados a: fármacos anti-câncer e terapias anti-inflamatórias incluindo, mas não limitados a, os listados acima.

As formas de dosagem unitária da invenção são adequadas para administração oral, via mucosa (e.g., nasal, sublingual, vaginal, bucal, ou rectal), parentérica (e.g., subcutânea, intravenosa, injeção em bólus, intramuscular, ou intraarterial), ou transdérmica a um paciente. Exemplos de formas de dosagem incluem, mas não estão limitados a: comprimidos; comprimidos ovais; cápsulas, tais como cápsulas de gelatina elástica macia; hóstia; trociscos; pastilhas; dispersões; supositórios; unguentos; cataplasmas (pasta húmida); pastas; pós; bandagens; cremes; gessos; soluções; adesivos; aerossóis (e.g., pulverizadores ou inaladores nasais); geles; formas de dosagem líquidas adequadas para administração oral ou via mucosa a um paciente, incluindo suspensões (e.g., suspensões líquidas aquosas ou não aquosas), soluções e elixires; formas de dosagem líquidas adequadas para administração parentérica a um paciente; e sólidos estéreis (e.g., sólidos cristalinos ou amorfos) que podem ser reconstituídos para proporcionar formas de dosagem líquidas para administração parentérica a um paciente.

A composição, forma e tipo de formas de dosagem da invenção variará tipicamente dependendo da sua utilização. Por exemplo, uma forma de dosagem utilizada no tratamento agudo de inflamação ou de uma doença relacionada pode conter grandes quantidades de um ou mais dos ingredientes que a constituem, do que uma forma de dosagem utilizada no tratamento crónico da mesma doença. Do mesmo modo, uma forma de dosagem parentérica pode conter quantidades mais pequenas de um ou mais dos ingredientes activos que a constituem do que uma forma de

dosagem oral utilizada para tratar a mesma doença ou desordem. Esta e outras maneiras em que as formas de dosagem específicas englobadas por esta invenção variarão umas em relação às outras, serão prontamente evidentes para os peritos na especialidade. Ver, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

As composições farmacêuticas e formas de dosagem típicas compreendem um ou mais veículos, excipientes ou diluentes. Os excipientes adequados são bem conhecidos dos peritos na especialidade de farmácia e exemplos não limitativos de excipientes adequados são providenciados aqui. Se um excipiente particular é ou não adequado para incorporação numa composição ou dosagem farmacêutica, depende de uma variedade de factores bem conhecidos na especialidade incluindo, mas não limitados a, a maneira como a forma de dosagem será administrada a um paciente. Por exemplo, as formas de dosagem orais tais como comprimidos, podem conter excipientes não adequados para utilização em formas de dosagem parentéricas. A adequabilidade de um excipiente particular pode também depender dos ingredientes activos específicos na forma de dosagem.

Esta invenção engloba ainda composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem ingredientes activos anidras, uma vez que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (e.g., 5%) é largamente aceite nas técnicas farmacêuticas como meio para simulação da armazenagem a longo termo de modo a determinar características tais como a vida em prateleira ou a estabilidade das formulações ao longo do tempo. Ver, e.g., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NI, NI, 1995, pág. 379-80. Com efeito, a água e o calor aceleram a decomposição de alguns compostos. Assim, o efeito da água numa formulação pode ter muito significado uma vez que a água e/ou a humidade são comumente encontradas durante a manufactura, manuseamento, embalagem, armazenagem, expedição e utilização de formulações.

As composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras da invenção podem ser preparadas utilizando ingredientes anidros ou contendo pouca humidade e condições de humidade

baixa. As composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem lactose e pelo menos um ingrediente activo que compreende uma amina primária ou secundária são de preferência anidras se for esperado um contacto substancial com água e/ou humidade durante a manufactura, embalagem e/ou armazenagem.

Uma composição farmacêutica anidra deve ser preparada e armazenada de tal forma que a sua natureza anidra seja mantida. Assim, as composições anidras são embaladas de preferência utilizando materiais conhecidos por prevenirem a exposição à água de tal forma que possam ser incluídos em estojos de formulação adequados. Exemplos de embalagens adequadas incluem, mas não estão limitados a, folhas de alumínio, plásticos, recipientes de dose unitária (e.g., frascos), embalagens alveolares ("blister pack") e fitas termossoldadas ("strip packs"), hermeticamente seladas.

A invenção engloba ainda composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais compostos que reduzem a velocidade a que um ingrediente activo se decompõe. Esses compostos, que são aqui referidos como "estabilizantes", incluem, mas não estão limitados a, antioxidantes tais como ácido ascórbico, tampões de pH, ou tampões salinos.

Tal como as quantidades e tipos de excipientes, as quantidades e tipos específicos de ingredientes activos numa forma de dosagem podem diferir dependendo de factores tais como, mas não limitados a, a via por meio da qual se pretende fazer a administração a pacientes. No entanto, as formas de dosagem típicas da invenção compreendem um composto da invenção ou um seu sal, solvato, clatrato, hidrato, polimorfo ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, situam-se no intervalo de desde cerca de 0,1 mg a cerca de 2000 mg por dia, administradas como uma dose singular uma vez por dia de manhã mas de preferência como doses divididas ao longo do dia tomadas com alimentos. Mais especificamente, a dose diária é administrada duas vezes por dia em doses divididas igualmente. Especificamente, um intervalo de dose diária deve ser desde cerca de 5 mg a cerca de 500 mg por dia, mais especificamente, entre cerca de 10 mg e cerca de 200 mg por dia. Na gestão do paciente, a terapia deve ser iniciada a uma dose mais baixa, talvez a cerca de 1 mg a cerca de 25 mg, e aumentada se

necessário até cerca de 200 mg a cerca de 2000 mg por dia quer como uma dose singular quer como doses divididas, dependendo da resposta global do paciente.

FORMAS DE DOSAGEM ORAIS

As composições farmacêuticas da invenção que são adequadas para administração oral podem ser apresentadas como formas de dosagem discreta, tais como, mas não limitadas a, comprimidos (e.g., comprimidos mastigáveis), comprimidos ovais, cápsulas, e líquidos (e.g., xaropes aromatizados). Essas formas de dosagem contêm quantidades pré-determinadas de ingredientes activos e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem conhecidos dos peritos na especialidade. Ver, em geral, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

As formas de dosagem oral típicas da invenção são preparadas por combinação do(s) ingrediente(s) activo(s) numa mistura íntima com pelo menos um excipiente de acordo com técnicas de formulação farmacêutica convencionais. Os excipientes podem tomar uma variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Por exemplo, os excipientes adequados para utilização em formas de dosagem oral líquida ou em aerossol incluem, mas não estão limitados a, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes e agentes corantes. Exemplos de excipientes adequados para utilização em formas de dosagem oral sólidas (e.g., pós, comprimidos, cápsulas e comprimidos ovais) incluem, mas não estão limitados a, amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes granulantes, lubrificantes, ligantes e agentes desintegrantes.

As preparações líquidas para administração oral podem tomar a forma de, por exemplo, soluções, xaropes ou suspensões, ou podem ser apresentadas como um produto seco para constituição com água ou outro veículo adequado, antes da utilização. Essas preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes de suspensão, (e.g., xarope de sorbitol, derivados de celulose, ou gorduras hidrogenadas edíveis); agentes emulsionantes (e.g., lecitina ou acácia);

veículos não aquosos (e.g., óleo de amêndoa, ésteres oleosos, álcool etílico ou óleos vegetais fraccionados); e conservantes (e.g., p-hidroxibenzoatos de metilo ou propilo ou ácido sórbico). As preparações podem também conter tampões salinos, agentes aromatizantes, corantes e edulcorantes conforme apropriado.

Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam uma forma de unidade de dosagem oral vantajosa, caso em que são empregues excipientes sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas aquosas ou não aquosas padrão. Essas formas de dosagem podem ser preparadas por qualquer dos métodos de farmácia. Em geral, as composições farmacêuticas e formas de dosagem são preparadas misturando uniforme e intimamente os ingredientes activos com veículos líquidos, veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e em seguida conformando o produto com a apresentação desejada, se necessário.

Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldação. Os comprimidos de compressão podem ser preparados por compressão numa máquina adequada dos ingredientes activos numa forma fluente livremente, tal como pós ou grânulos, misturados opcionalmente com um excipiente. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldação numa máquina adequada de uma mistura do composto em pó humidificado com um diluente líquido inerte.

Exemplos de excipientes que podem ser utilizados em formas de dosagem oral da invenção incluem, mas não estão limitados a, ligantes, cargas, desintegrantes e lubrificantes. Os ligantes adequados para utilização em composições e formas de dosagem farmacêuticas incluem, mas não estão limitados a, amido de milho, amido de batata ou outros amidos, gelatina, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, alginato de sódio, ácido algínico, outros alginatos, adraganta em pó, goma de guár, celulose e seus derivados (e.g., etilcelulose, acetato de celulose, carboximetilcelulose cálcica, carboximetilcelulose sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose, (e.g., Nos. 2208, 2906, 2910), celulose microcristalina e misturas destes.

Exemplos de cargas adequadas para utilização nas composições e formas de dosagem farmacêuticas aqui reveladas incluem, mas não estão limitados a, talco, carbonato de cálcio (e.g., grânulos ou pó), celulose microcristalina, dextratos, caulino, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, e misturas destes. O ligante ou carga nas composições farmacêuticas da invenção está tipicamente presente em desde cerca de 50 a cerca de 99 por cento em peso da composição ou forma de dosagem farmacêutica.

Formas adequadas de celulose microcristalina incluem, mas não estão limitadas a, os materiais comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponível de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), e misturas destes. Um ligante específico é uma mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica comercializada como AVICEL RC-581. Excipientes ou aditivos anidros ou de baixa humidade adequados incluem AVICEL-PH-103™ e Starch 1500 LM.

São utilizados desintegrantes nas composições da invenção para proporcionar comprimidos que se desintegram quando expostos a um ambiente aquoso. Os comprimidos que contêm demasiado desintegrante podem-se desintegrar em armazenagem, enquanto aqueles que contêm muito pouco podem não se desintegrar a uma velocidade desejada ou sob as condições desejadas. Assim, uma quantidade suficiente de desintegrante, que não seja nem demasiada nem muito pouca para alterar de forma nefasta a libertação dos ingredientes activos, deve ser utilizada para formar as formas de dosagem oral sólidas da invenção. A quantidade de desintegrante utilizada varia com base no tipo de formulação e é facilmente discernível para os peritos na especialidade. As composições farmacêuticas típicas compreendem desde cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento em peso de desintegrante, especificamente desde cerca de 1 a cerca de 5 por cento em peso de desintegrante.

Os desintegrantes que podem ser utilizados em composições e formas de dosagem da invenção incluem, mas não estão limitados a, ágar-ágar, ácido alginico, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio,

crospovidona, polacrilina de potássio, glicolato de amido e sódio, amido de batata ou tapioca, amido pré-gelatinizado, outros amidos, argilas, outras alginas, outras celulosas, gomas e misturas destes.

Os lubrificantes que podem ser utilizados em composições e formas de dosagem farmacêuticas da invenção incluem, mas não estão limitados a, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenoglicol, outros glicóis, ácido esteárico, sulfato de laurilo e sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado (e.g., óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho, e óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etilo, laureato de etilo, ágar, e misturas destes. Lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, uma sílica gel silóide (AEROSIL 200, fabricada por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), um aerossol coagulado de sílica sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (um produto de dióxido de silício pirogênico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), e misturas destes. Se utilizados de todo, os lubrificantes são tipicamente utilizados numa quantidade de menos do que cerca de 1 por cento em peso das composições ou formas de dosagem farmacêuticas nos quais são incorporados.

FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERTAÇÃO RETARDADA

Os ingredientes activos da invenção podem ser administrados por meios de libertação controlada ou por dispositivos de administração que são bem conhecidos dos peritos na especialidade. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, os descritos nas Patentes dos EUA N.ºs.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; e 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, e 5,733,566. Essas formas de dosagem podem ser utilizadas para proporcionar a libertação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes activos utilizando, por exemplo, hidropropilmetilcelulose, outras matrizes poliméricas, geles, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos multicamada, micropartículas, lipossomas, microsferas, ou uma combinação destes para proporcionar o perfil de libertação desejado em proporções

variáveis. As formulações de libertação controlada adequadas conhecidas dos peritos na especialidade, incluindo as descritas aqui, podem ser facilmente seleccionadas para utilização com os ingredientes activos da invenção. A invenção engloba assim formas de dosagem unitária adequadas para administração oral, tais como, mas não limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gele e comprimidos ovais, que são adaptadas para libertação controlada.

Todos os produtos farmacêuticos de libertação controlada têm um objectivo comum de melhorar a terapia com o fármaco em relação à obtida com as suas contrapartes não controladas. Idealmente, a utilização de uma preparação de libertação controlada concebida optimamente em tratamento médico é caracterizada por ser empregue um mínimo de substância de fármaco para curar ou controlar a condição num mínimo período de tempo. As vantagens das formulações de libertação controlada incluem actividade prolongada do fármaco, frequência de dosagem reduzida e cumprimento pelo paciente aumentada. Adicionalmente, as formulações de libertação controlada podem ser utilizadas para afectar o tempo de início de acção ou outras características, tais como níveis sanguíneos do fármaco e podem assim afectar a ocorrência de efeitos secundários (e.g., adversos).

A maior parte das formulações de libertação controlada são concebidas para libertar inicialmente uma quantidade de fármaco (ingrediente activo) que produz prontamente o efeito terapêutico desejado, e gradualmente e continuamente libertar outras quantidades do fármaco para manter este nível de efeito terapêutico ou profilático durante um período de tempo prolongado. Para manter este nível constante de fármaco no organismo, o fármaco deve ser libertado da forma de dosagem a uma velocidade que substituirá a quantidade de fármaco a ser metabolizada e excretada pelo organismo. A libertação controlada de um ingrediente activo pode ser estimulada por várias condições incluindo, mas não limitadas a pH, temperatura, enzimas, água, ou outras condições fisiológicas ou compostos.

FORMAS DE DOSAGEM PARENTÉRICAS

As formas de dosagem parentéricas podem ser administradas a pacientes por várias vias incluindo, mas não limitadas a, subcutânea, intravenosa (incluindo injeção em bólus), intramuscular e intraarterial. Uma vez que a sua administração tipicamente ultrapassa as defesas naturais do paciente contra contaminantes, as formas de dosagem parentérica são de preferência estéreis ou capazes de serem esterilizadas antes da administração a um paciente. Exemplos de formas de dosagem parentérica incluem, mas não estão limitados a, soluções prontas para injeção, produtos secos prontos para serem dissolvidos ou suspensos num veículo farmacologicamente aceitável para injeção, suspensões prontas para injeção e emulsões.

Os veículos adequados que podem ser utilizados para proporcionar formas de dosagem parentéricas da invenção são todos conhecidos dos peritos na especialidade. Exemplos incluem, mas não estão limitados a: Água para Injeção USP; veículos aquosos tais como, mas não limitados a, Injeção de cloreto de Sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Dextrose, Injeção de Dextrose e Cloreto de Sódio e Injeção de Ringer Lactada; veículos miscíveis em água tais como, mas não limitados a, álcool etílico, polietilenoglicol e polipropilenoglicol; e veículos não aquosos tais como, mas não limitados a, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo e benzoato de benzilo.

Os compostos que aumentam a solubilidade de um ou mais dos ingredientes activos aqui revelados podem também ser incorporados nas formas de dosagem parentérica da invenção.

FORMAS DE DOSAGEM TRANSDÉRMICA E TÓPICA

As formas de dosagem transdérmica e tópica da invenção incluem, mas não estão limitadas a, cremes, loções, unguentos, geles, soluções, emulsões, suspensões, ou outras formas conhecidas dos peritos na especialidade. Ver, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990); e *Introduction to Pharmaceutical*

Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadélfia (1985). As formas de dosagem transdérmica incluem adesivos do "tipo reservatório" ou do "tipo matriz", os quais podem ser aplicados à pele e utilizados durante um período de tempo específico para permitir a penetração de uma quantidade desejada de ingredientes activos.

Os excipientes adequados (e.g., veículos e diluentes) e outros materiais que podem ser utilizados para proporcionar formas de dosagem transdérmica e tópica, englobadas por esta invenção, são bem conhecidos dos peritos nas especialidades farmacêuticas e dependem do tecido particular ao qual uma dada composição ou forma de dosagem farmacêutica será aplicado. Com esse facto em atenção, os excipientes típicos incluem, mas não estão limitados a, água, acetona, etanol, etilenoglicol, propilenoglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, óleo mineral, e misturas destes para formar loções, tinturas, cremes, emulsões, geles ou unguentos, que sejam não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis. Podem também ser adicionados humidificantes ou humectantes às composições e formas de dosagem farmacêuticas, se desejado. Exemplos desses ingredientes adicionais são bem conhecidos na especialidade. Ver, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Dependendo do tecido específico a ser tratado, podem ser utilizados componentes adicionais antes do, em conjunto com, ou subsequente ao, tratamento com ingredientes activos da invenção. Por exemplo, podem ser utilizados melhoradores de penetração para assistir na administração dos ingredientes activos ao tecido. Os melhoradores de penetração adequados incluem, mas não estão limitados a: acetona; vários álcoois tais como etanol, oleílo, e tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tais como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenoglicol; pirrolidonas tais como polivinilpirrolidona; graus Kollidon (Povidona, Polividona); ureia; e vários ésteres de açúcares solúveis ou insolúveis em água tais como Tween 80 (polisorbato 80) e Span 60 (monoestearato de sorbitano).

O pH da composição ou forma de dosagem farmacêutica, ou do tecido ao qual a composição ou forma de dosagem farmacêutica

é aplicada, pode também ser ajustado para melhorar a administração de um ou mais ingredientes activos. Do mesmo modo, a polaridade de um veículo solvente, a sua força iónica ou tonicidade podem ser ajustadas para melhorar a administração. Podem também ser adicionados compostos tais como estearatos a composições ou formas de dosagem farmacêutica para alterar vantajosamente a hidrofiliabilidade ou lipofiliabilidade de um ou mais ingredientes activos de modo a melhorar a administração. Neste contexto, os estearatos podem servir como veículo lípido para a formulação, como agente emulsionante ou tensioactivo, e como agente melhorador de administração ou melhorador de penetração. Diferentes sais, hidratos ou solvatos dos ingredientes activos podem ser utilizados para ajustar ainda mais as propriedades da composição resultante.

FORMAS DE DOSAGEM VIA MUCOSA

As formas de dosagem via mucosa da invenção incluem, mas não estão limitadas a, soluções oftálmicas, pulverizações e aerossóis, ou outras formas conhecidas dos peritos na especialidade. Ver, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4^a ed., Lea & Febiger, Filadélfia (1985). As formas de dosagem adequadas para tratar tecidos de mucosas dentro da cavidade oral podem ser formuladas como elixires bucais ou geles orais. Numa concretização, o aerossol compreende um veículo. Noutra concretização, o aerossol é isento de veículo.

O composto pode também ser administrado directamente aos pulmões por inalação (ver e.g., Tong et al., Pedido PCT, WO 97/39745; Clark et al, Pedido PCT, WO 99/47196. Para administração por inalação, o composto pode ser convenientemente administrado aos pulmões por uma série de dispositivos diferentes. Por exemplo, um Inalador de dose Calibrada ("IDC") que utiliza recipientes metálicos que contêm um propulsor de baixo ponto de ebulição, e.g., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado pode ser utilizado para administrar um composto de fórmula I directamente aos pulmões. Os dispositivos IDC estão

disponíveis a partir de uma série de fornecedores tais como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingleheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough e Vectura.

Em alternativa, pode ser utilizado um Inalador de Pó Seco (IPS) para administrar um composto de fórmula I aos pulmões (ver, e.g., Raleigh et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397, que é aqui incorporado por referência). Os dispositivos IPS tipicamente utilizam um mecanismo tal como uma erupção de gás para criar uma nuvem de pó seco dentro de um recipiente que pode então ser inalado pelo paciente. Os dispositivos IPS são bem conhecidos na especialidade e podem ser adquiridos a partir de uma série de vendedores que incluem, por exemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose e Vectura. Uma variação popular é o sistema IPS de doses múltiplas ("IPSDM") que permite a administração de mais do que uma dose terapêutica. Os dispositivos IPSDM estão disponíveis a partir de companhias tais como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma e Vectura. Por exemplo, podem ser formuladas cápsulas e cartuchos de gelatina para utilização num inalador ou insuflador, contendo uma mistura em pó do composto e de uma base de pó adequada, tal como lactose ou amido, para estes sistemas.

Outro tipo de dispositivo que pode ser utilizado para administrar o composto aos pulmões é um dispositivo de pulverização líquida fornecido, por exemplo, por Aradigm Corporation. Os sistemas de pulverização líquida utilizam furos de ponta extremamente pequena para formar aerossóis de formulações de fármaco líquidas que podem então ser directamente inaladas para os pulmões.

Numa concretização preferida, é utilizado um dispositivo nebulizador para administrar o composto aos pulmões. Os nebulizadores criam aerossóis a partir de formulações de fármaco líquidas utilizando, por exemplo, energia ultrassónica para formar partículas finas que podem ser facilmente inaladas (Ver e.g., Verschoyle et al., British J Cancer, 1999, 80, Supl 2, 96. Exemplos de nebulizadores incluem dispositivos fornecidos por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (ver, Armer et al., Pat. dos E.U.A. No. 5,954,047; van der

Linden et al., Pat. dos E.U.A. No. 5,950,619; van der Linden et al., Pat. dos E.U.A. No. 5,970,974), Aventis and Batelle Pulmonary Therapeutics. O composto inalado de fórmula I, administrado por dispositivos nebulizadores, está actualmente sob investigação como tratamento para cancro aerodigestivo (Engelke et al., Poster 342 em American Association of Cancer Research, São Francisco, Calif., 1-5 de Abril, 2000) cancro do pulmão (Dahl et al., Poster 524 em American Association of Cancer Research, São Francisco, Calif., 1-5 de Abril, 2000).

Numa concretização particularmente preferida, é utilizado um dispositivo de aerossol electrohidrodinâmico ("DEH") para administrar um composto de fórmula **I** ou **II** aos pulmões. Os dispositivos de aerossol DEH utilizam energia eléctrica para formar o aerossol de soluções ou suspensões de fármacos líquidas (ver e.g., Noakes et al., Pat. dos E.U.A. No. 4,765,539; Coffee, Pat. dos E.U.A. No., 4,962,885; Coffee, Pedido PCT, WO 94/12285; Coffee, Pedido PCT, WO 94/14543; Coffee, Pedido PCT, WO 95/26234, Coffee, Pedido PCT, WO 95/26235, Coffee, Pedido PCT, WO 95/32807). As propriedades electroquímicas do composto da formulação de fórmula I podem ser parâmetros importantes para otimizar quando se administra esta droga aos pulmões com um dispositivo de DEH e essa optimização é realizada em rotina por um perito na especialidade. Os dispositivos de aerossol DEH podem administrar fármacos mais eficientemente aos pulmões do que as tecnologias de administração pulmonar existentes. Outros métodos de administração intrapulmonar do composto serão conhecidas dos peritos e estão dentro do âmbito da invenção.

As formulações de fármaco líquidas adequadas para utilização com nebulizadores e dispositivos de pulverização de líquidos e dispositivos de aerossol DEH incluirão tipicamente o composto com um veículo farmacologicamente aceitável. De preferência, o veículo farmacologicamente aceitável é um líquido tal como um álcool, água, polietilenoglicol ou um perfluorocarboneto. Opcionalmente, pode ser adicionado outro material para alterar as propriedades do aerossol da solução ou suspensão do composto. De preferência, este material é líquido tal como um álcool, glicol, poliglicol ou um ácido gordo. Outros métodos de formulação de soluções ou suspensões de fármacos líquidas adequadas para utilização em dispositivos

de aerossol são conhecidas dos peritos na especialidade (ver, e.g., Biesalski, Pat. dos E.U.A. Nos. 5,112,598; Biesalski, 5,556,611). O composto pode também ser formulado em composições rectais ou vaginais tais como supositórios ou enemas de retenção, e.g., contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicéridos.

Em adição às formulações descritas anteriormente, o composto pode também ser formulado como uma preparação de depósito. Essas formulações de acção prolongada podem ser administradas por implantação (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrófobos adequados (por exemplo como uma emulsão num óleo adequado) ou resinas de permuta iónica, ou como derivados fracamente solúveis, por exemplo, como um sal fracamente solúvel.

Em alternativa podem ser empregues outros sistemas de administração farmacêutica. Os lipossomas e as emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos de administração que podem ser utilizados para administrar o composto. Certos solventes orgânicos, tais como dimetilsulfóxido podem também ser empregues, apesar de usualmente com o custo de maior toxicidade. O composto pode também ser administrado num sistema de libertação controlada. Numa concretização, pode ser utilizada uma bomba (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507; Saudek et al., N. Engl. J Med, 1989, 321, 574). Noutra concretização, podem ser utilizados materiais poliméricos (ver Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nova Iorque (1984); Ranger e Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; ver também Levy et al., Science 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71, 105). Ainda noutra concretização, um sistema de libertação controlada pode ser colocado na proximidade do alvo dos compostos da invenção e.g., o pulmão, requerendo assim apenas uma fracção da dose sistémica (ver, e.g., Goodson, em Medical

Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pág. 115 (1984)). Pode ser utilizado outro sistema de libertação controlada (ver e.g. Langer, Science, 1990, 249, 1527).

Os excipientes adequados (e.g., veículos e diluentes) e outros materiais que podem ser utilizados para proporcionar formas de dosagem via mucosa englobadas por esta invenção são bem conhecidos dos peritos nas especialidades farmacêuticas e dependem do sítio particular ou método por meio do qual uma determinada composição ou forma de dosagem farmacêutica será administrada. Com esse facto presente, os excipientes típicos incluem, mas não estão limitados a, água, etanol, etilenoglicol, propilenoglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, óleo mineral e misturas destes, que sejam não tóxicas e farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos desses ingredientes adicionais são bem conhecidos na especialidade. Ver, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

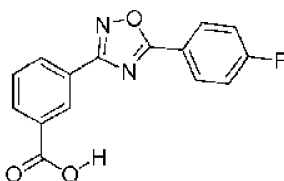
O pH de uma composição ou forma de dosagem farmacêutica ou do tecido ao qual a composição ou forma de dosagem farmacêutica é aplicado, pode também ser ajustado para melhorar a administração de um ou mais ingredientes activos. Da mesma forma, a polaridade de um veículo solvente, a sua força iónica ou tonicidade, pode ser ajustada para melhorar a administração. Compostos tal como estearatos podem também ser adicionados a composições ou formas de dosagem farmacêuticas para alterar de forma vantajosa a hidrofiliabilidade ou lipofiliabilidade de um ou mais ingredientes activos de modo a melhorar a administração. Neste contexto, os estearatos podem servir como veículo lípido para a formulação, como agente emulsionante ou tensioactivo e como agente promotor de administração ou promotor de penetração. Podem ser utilizados diferentes sais, hidratos ou solvatos dos ingredientes activos para ajustar adicionalmente as propriedades da composição resultante

EXEMPLOS

Os exemplos que se seguem empregam metodologia que pode ser utilizada para preparar todos os compostos incorporados nesta invenção, desde que sejam utilizados os reagentes e substratos apropriados e sejam mantidas variações menores das

condições descritas. Essas variações serão facilmente realizadas pelos peritos na especialidade sem experimentação indevida com base na descrição abaixo.

Exemplo 1: Preparação de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico



Suspenderam-se 40 g de resina de cloreto de 2-clorotritilo (Rapp polymere, Alemanha), em dimetilformamida seca (200 mL) durante 10 min e o solvente foi drenado. À resina adicionou-se uma solução de ácido 3-cianobenzóico (12,71 g, 96,4 mmol) em 300 mL de dimetilformamida e agitou-se 4 h à temperatura ambiente. Os solventes foram drenados e a resina foi lavada com diclorometano (3 x 200 mL x 1 min), dimetilformamida (3 x 200 mL x 1 min), metanol (3 x 200 mL x 1 min) e diclorometano (3 x 200 mL x 1 min). A resina foi seca em vácuo durante 4h. O produto desejado foi analisado por clivagem de uma pequena quantidade da resina reagida com trietilsilano/ácido trifluoroacético/diclorometano (10/50/40). LC/MS (ESI) m/z 148 [M+H]⁺ e 97% de pureza.

A resina tritilo 3-cianobenzóico em etanol (300 mL) foi agitada durante 10 min à temperatura ambiente, e em seguida o solvente foi drenado. A uma solução de cloridrato de hidroxiamina (35,81 g, 516 mmol) em etanol (200 mL) adicionou-se diisopropiletilamina (89,3 mL, 516 mmol) e agitou-se durante 5 min à temperatura ambiente. À resina adicionou-se a mistura de reacção e agitou-se 24 h a 40°C. Os solventes foram drenados e a resina foi lavada com diclorometano (3 x 200 mL x 10 min), dimetilformamida (3 x 200 mL x 10 min), metanol (3 x 200 mL x 10 min) e diclorometano (3 x 200 mL x 10 min). A resina foi seca em vácuo durante 4h. O produto desejado foi analisado por clivagem de uma pequena quantidade da resina reagida com

triethylsilano/ácido trifluoroacético/diclorometano (10/50/40). LC/MS (ESI) m/z 181 [M+H]⁺ e 90% de pureza.

A uma suspensão de resina hidoxiamidina (500 mg, 0,4 mmol) em diclorometano anidro (3 mL), adicionou-se cloreto de 4-fluorobenzoílo (95 uL, 0,8 mmol) e diisopropiletilamina (138 uL, 0,8 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Os solventes foram drenados e a resina foi lavada com diclorometano (3 x 10 mL x 10 min), dimetilformamida (3 x 10 mL x 10 min), metanol (3 x 10 mL x 10 min) e diclorometano (3 x 10 mL x 10 min). A resina foi seca em vácuo durante 4h. O produto desejado foi analisado por clivagem de uma pequena quantidade da resina reagida com triethylsilano/ácido trifluoroacético/diclorometano (10/50/40). LC/MS (ESI) m/z 303 [M+H]⁺ e 65% de pureza.

A uma suspensão de resina acilada em diclorometano anidro (1,5 mL) adicionou-se ácido trifluoroacético a 50% em diclorometano (1,5 mL). A mistura de reacção foi agitada 2h à temperatura ambiente. A resina foi removida e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em dimetilformamida a 10% em tolueno (4 mL) e em seguida agitado durante 2 h a 130°C. Os solventes foram removidos e o produto desejado foi purificado por LC/MS preparativa. LC/MS (ESI) m/z 285 [M+H]⁺ e 98% de pureza.

Os compostos que se seguem são preparados utilizando os procedimentos descritos acima. Os compostos são analisados por LC/MS utilizando ionização de Eletropulverização (ESI).

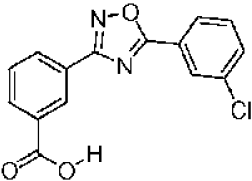
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	(*) indica exemplos de referência	
	Ácido 3-[5-(3-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	301,7

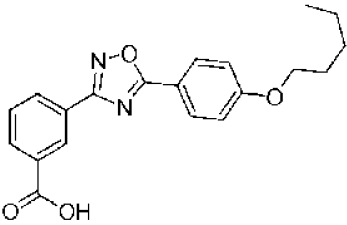
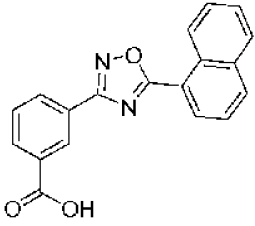
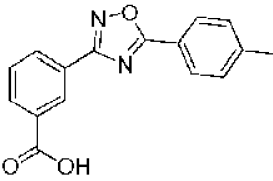
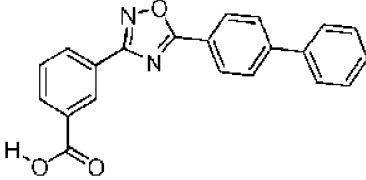
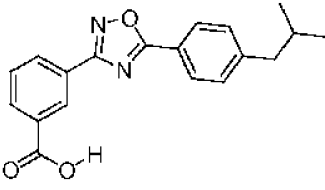
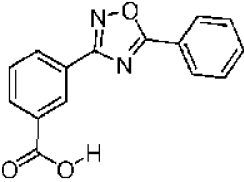
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-[5-(4-pentiloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	353,4
	Ácido 3-(5-naftalen-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico (*)	317,3
	Ácido 3-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	281,3
	Ácido 3-(5-bifenil-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	343,3
	Ácido 3-[5-(4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	323,4
	Ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico (*)	267,3

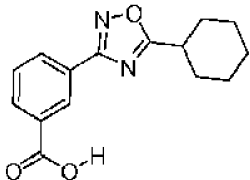
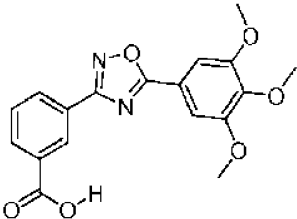
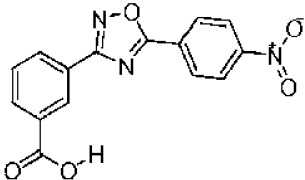
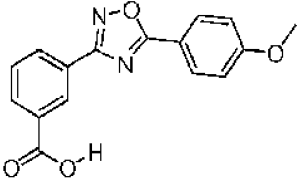
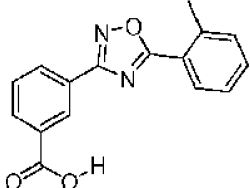
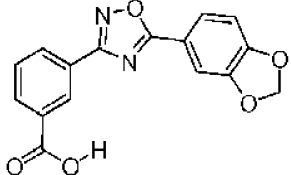
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-(5-ciclohexil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	273,3
	Ácido 3-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	357,3
	Ácido 3-[5-(4-nitrofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	312,2
	Ácido 3-[5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	297,3
	Ácido 3-[5-(o-tolil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	281,3
	Ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	311,3

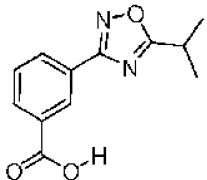
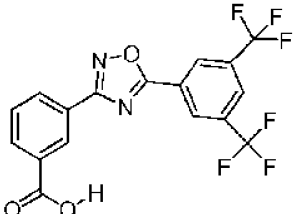
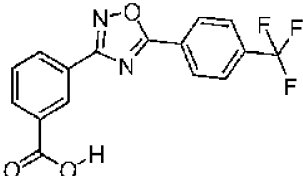
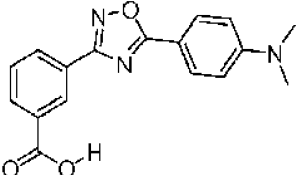
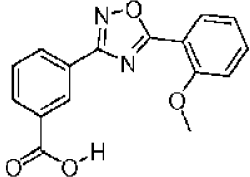
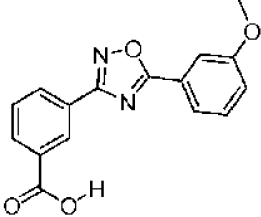
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	233,2
	Ácido 3-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	403,2
	Ácido 3-[5-(4-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	335,2
	Ácido 3-[5-(4-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	310,3
	Ácido 3-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	297,3
	Ácido 3-[5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	297,3

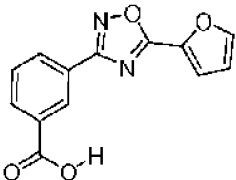
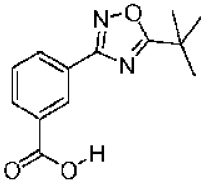
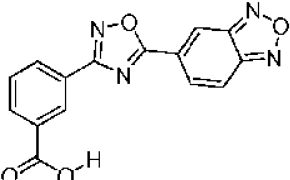
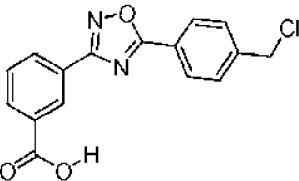
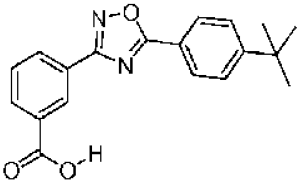
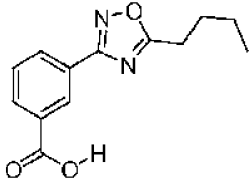
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	257,2
	Ácido 3-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	247,3
	Ácido 3-(5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	309,2
	Ácido 3-[5-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	315,7
	Ácido 3-[5-(4-terc-butilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	323,4
	Ácido 3-(5-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	247,3

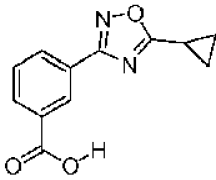
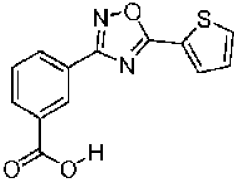
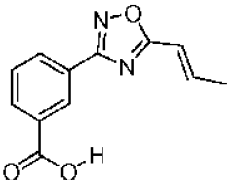
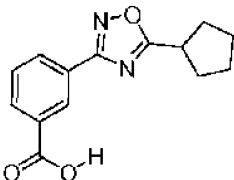
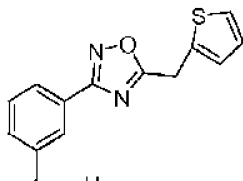
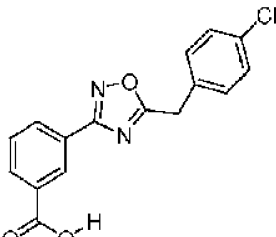
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	231,2
	Ácido 3-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	273,3
	Ácido 3-(5-propenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	231,2
	Ácido 3-(5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	259,3
	Ácido 3-(5-tiofen-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	287,3
	Ácido 3-[5-(4-clorobenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	315,7

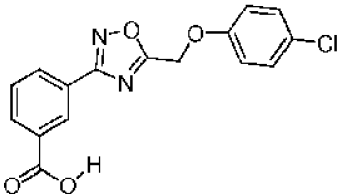
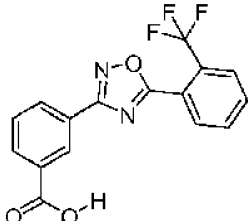
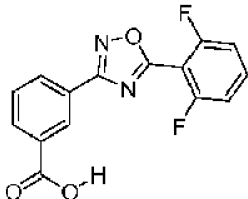
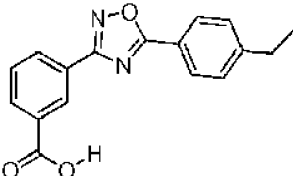
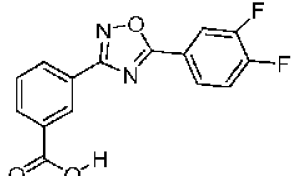
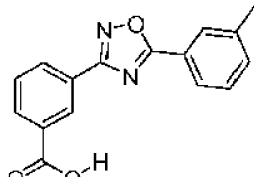
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-[5-(4-cloro-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	331,7
	Ácido 3-[5-(2-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	335,3
	Ácido 3-[5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	303,2
	Ácido 3-[5-(4-etilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	296,3
	Ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	304,2
	Ácido 3-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	281,3

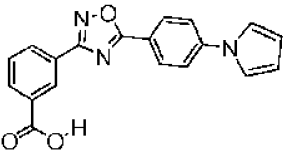
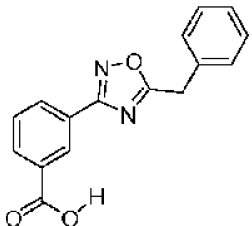
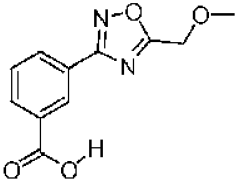
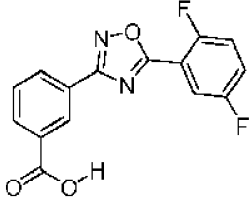
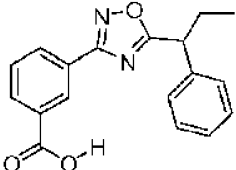
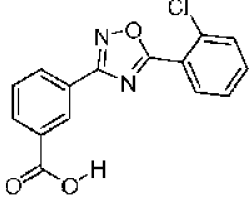
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-[5-(4-pirrol-1-ilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	332,0
	Ácido 3-(5-benzil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	281,3
	Ácido 3-(5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	235,2
	Ácido 3-[5-(2,5-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	303,2
	Ácido 3-[5-(1fenil-propil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	309,3
	Ácido 3-[5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	301,7

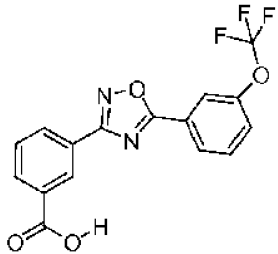
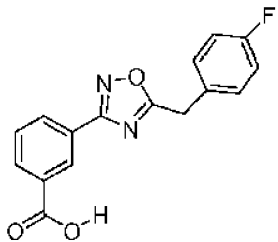
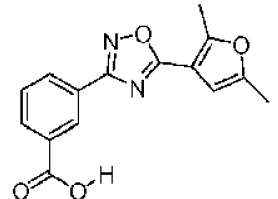
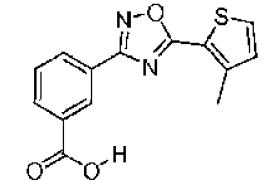
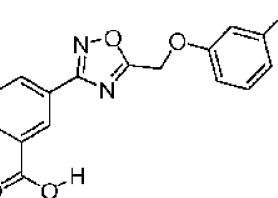
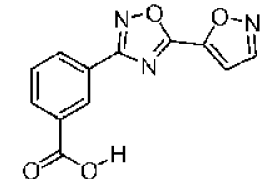
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-[5-(3-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	351,2
	Ácido 3-[5-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	299,3
	Ácido 3-[5-(2,5-dimetilfuran-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	285,3
	Ácido 3-[5-(3-metiltiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	287,3
	Ácido 3-[5-(3-clorofenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	331,7
	Ácido 3-(5-isoxazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	258,2

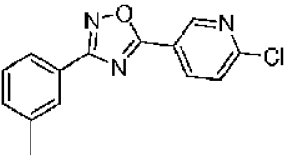
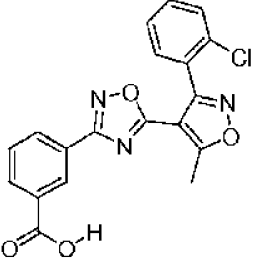
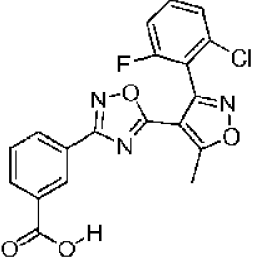
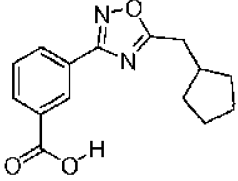
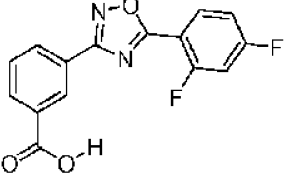
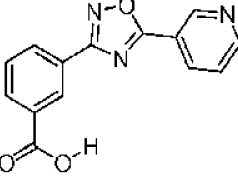
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	302,7
	Ácido 3-{5-[3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzóico	382,8
	Ácido 3-{5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzóico	400,0
	Ácido 3-(5-ciclopentilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	273,3
	Ácido 3-[5-(2,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	303,2
	Ácido 3-(5-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico (*)	268,2

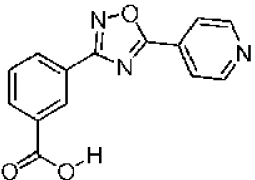
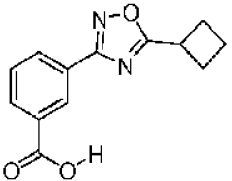
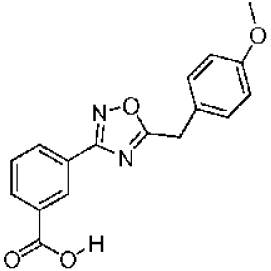
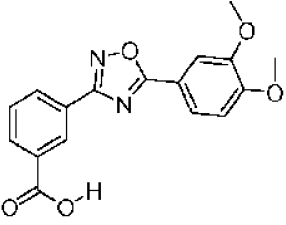
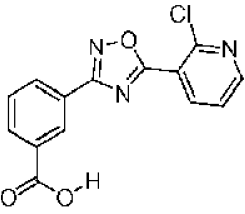
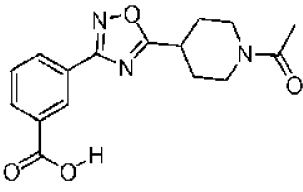
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-(5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico (*)	268,2
	Ácido 3-(5-ciclobutil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	245,2
	Ácido 3-[5-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	311,3
	Ácido 3-[5-(3,4-dimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	327,3
	Ácido 3-[5-(2-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	302,7
	Ácido 3-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	316,3

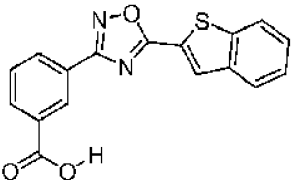
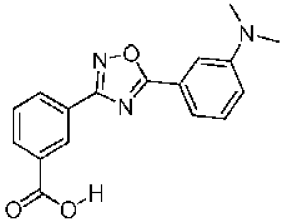
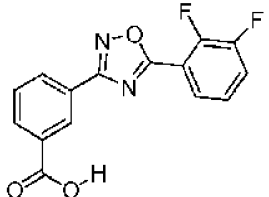
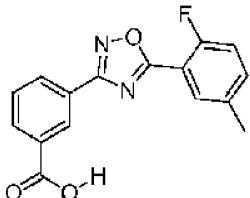
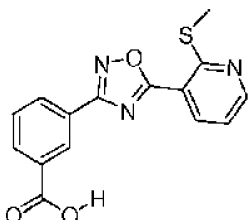
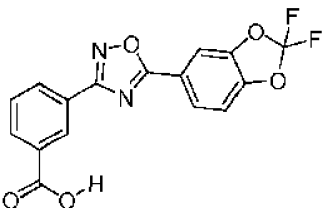
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-(5-benzo[b]tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico	323,3
	Ácido 3-[5-(3-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	310,3
	Ácido 3-[5-(2,3-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	303,2
	Ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	299,3
	Ácido 3-[5-(2-metilsulfanilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	314,3
	Ácido 3-[5-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	347,2

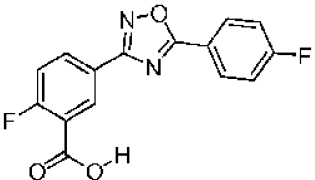
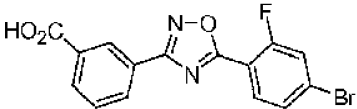
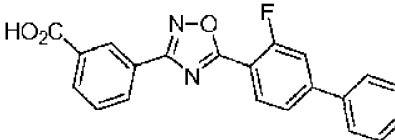
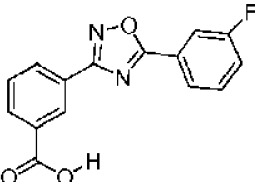
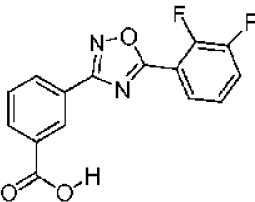
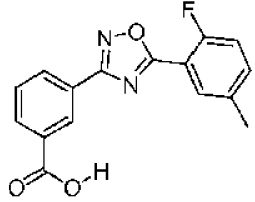
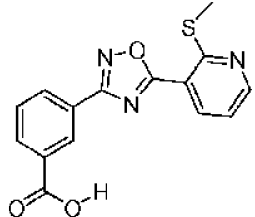
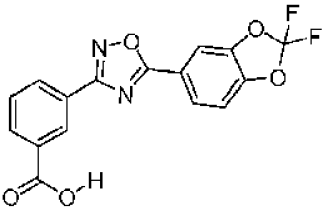
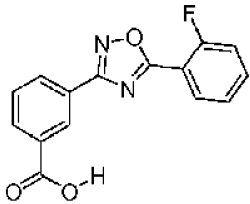
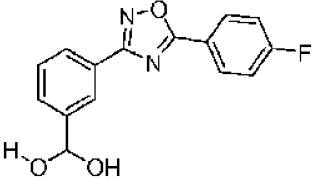
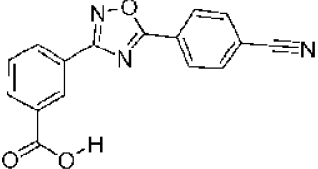
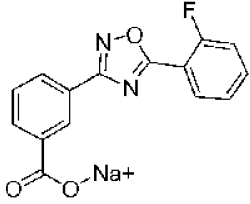
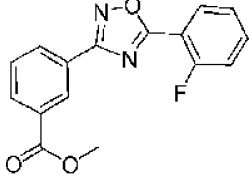
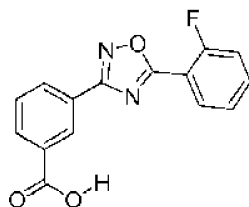
Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	2-fluoro-5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	303,2
	Ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	364,1
	Ácido 3-[5-(3-fluorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	361,3
	Ácido 3-[5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	285,2
	Ácido 3-[5-(2,3-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	303,2
	Ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	299,3
	Ácido 3-[5-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	314,3

Tabela 2: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-[5-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	347,2
	Ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	285,1
	Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	285,2
	Ácido 3-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	292,08
	Sal de sódio de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	306,04
	Éster metílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	299,08

Exemplo 2: Preparação de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico



A uma solução de ácido 3-cianobenzóico (44,14 g, 300 mmol) em DMF (0,6 L) adicionou-se K_2CO_3 (62,19 g, 450 mmol) e em seguida agitou-se durante 30 min à temperatura ambiente. À suspensão adicionou-se iodeto de metilo (28 mL, 450 mmol) ao longo de 20 min, e a mistura de reacção foi agitada durante mais 4h à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi vertida para 1,2 L de água e gelo e agitada durante 30 min, e o precipitado foi removido por filtração. O bolo branco foi dissolvido em metanol (70 mL) e depois re-precipitado em água fria. O produto desejado foi obtido como um pó branco com 79% de rendimento (38 g, 99% de pureza por LC/UV). ^1H -RMN ($CDCl_3$) 8,85 (2H), 8,28 (1H), 8,02 (1H), 4,17 (3H).

A uma solução de éster metílico de ácido 3-cianobenzóico (50 g, 310 mmol) em etanol (500 mL) adicionou-se hidroxilamina aquosa a 50% (41 mL, 620 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi agitada durante 1 h a 100°C e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo oleoso foi dissolvido em etanol/tolueno 20/80 (50 mL x 2) e depois novamente concentrado. O éster desejado (61 g, rendimento quan.) foi obtido como um pó branco com 98% de pureza (LC/UV). ^1H -RMN ($CDCl_3$) 9,76 (1H), 8,24 (1H), 7,82 (2H), 7,51 (1H), 5,92 (2H), 3,82 (3H).

A uma solução de éster metílico de ácido 3-(N-hidroxycarbamimidoil)benzóico (60 g, 310 mmol) em THF anidro (200 mL), adicionou-se diisopropiletilamina (75 mL, 434 mmol) a 5°C, e em seguida adicionou-se à mistura cloreto de 2-fluorobenzoílo (48,1 mL, 403 mmol) ao longo de 20 min. A mistura de reacção foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração e o filtrado

foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (400 mL) e depois lavado com água (200 mL x 2). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto desejado foi cristalizado em acetato de etilo a 60% em hexano para originar o produto desejado (81 g, 83% de rendimento) como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3) 8,18 (1H), 8,03 (2H), 7,48 (2H), 7,18 (2H), 5,61 (2H), 3,82 (3H).

44 g de éster metílico de ácido 3-(N-2-fluorobenzoílcaramimidoil)benzóico em tolueno (500 mL) foram submetidos a refluxo durante 4 h a 130°C utilizando um aparelho Dean-Stark. A mistura de reação foi agitada a 5°C durante 18 h. O precipitado branco foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado, cristalizado de novo em tolueno. O oxadiazole desejado (38 g, 92% de rendimento) foi obtido como um sólido branco com 99% de pureza (LC/UV). ^1H -RMN (CDCl_3) 8,91 (1H), 8,38 (1H), 8,15 (2H), 7,62 (2H), 7,35 (2H), 3,95 (3H).

A uma solução de éster metílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (33 g, 111 mol) em THF (400 mL) adicionou-se NaOH aquoso 1,5 M (100 mL, 144 mmol). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 2 h a 100°C. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e a solução aquosa foi agitada 2 h a 5°C. O precipitado branco foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado e precipitado de novo em água. O bolo branco foi lavado com água fria e depois seco utilizando um liofilizador. O sal desejado (33g, 96% de rendimento) foi obtido como um pó branco com 98,6% de pureza (LC/UV).

A uma solução de éster metílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (3,3 g, 11 mmol) em THF (40 mL) adicionou-se NaOH aquoso 1,5 M (10 mL, 14 mmol). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 2 h a 100°C. O solvente orgânico foi removido e a solução aquosa foi diluída com água (50 mL) e depois acidificada com HCl aquoso. O precipitado branco foi removido por filtração e o bolo branco foi lavado com água fria e depois seco utilizando um liofilizador. O ácido desejado (3,0 g, 96% de rendimento) foi obtido como um pó branco com 98% de pureza (LC/UV). Ponto de fusão 242°C; IV 3000 (C-H Aromático), 1710 (C=O); ^1H -RMN (D_6 -DMSO) 8,31 (1H), 8,18 (2H), 8,08 (1H), 7,88 (2H), 7,51

(2H); ^{13}C -RMN (D_6 -DMSO) 172,71, 167,38, 166,48, 161,25, 135,80, 132,24, 131,79, 131,79, 131,08, 130,91, 129,81, 127,76, 125,48, 117,38, 111,70; ^{19}F -RMN (D_6 -DMSO) 109,7.

Os compostos que se seguem são preparados utilizando os procedimentos descritos acima. * indica Exemplos de Referência.

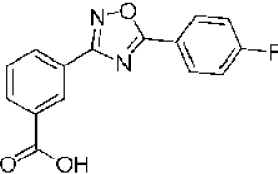
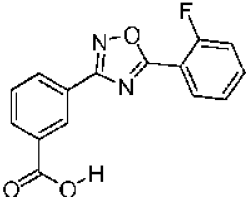
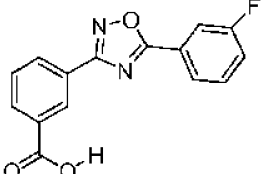
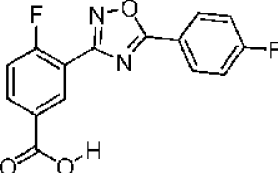
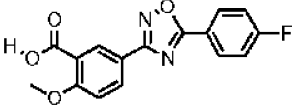
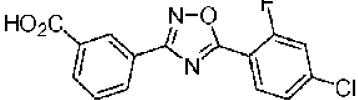
Tabela 3: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	285,2
	Ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	285,1
	Ácido 3-[5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	285,2
	Ácido 4-fluoro-3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	303,2
	Ácido 5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzoico	315,3
	Ácido 3-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	319,7

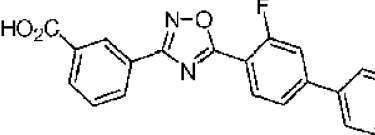
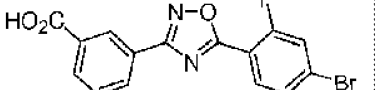
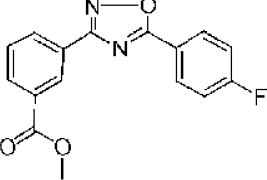
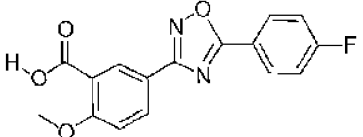
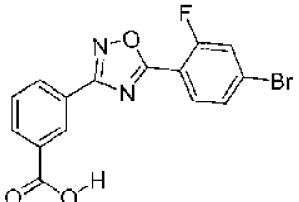
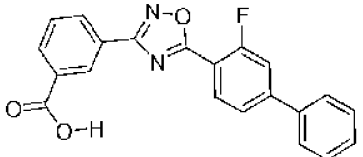
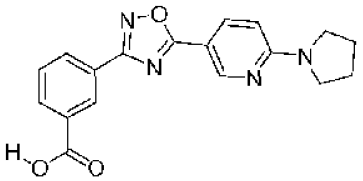
Tabela 3: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-[5-(3-fluorobifenil-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	361,3
	Ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	364,1
	Éster metílico de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	299,08
	Ácido 5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzóico	339,13
	Ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	365,05
	Ácido 3-[5-(3-fluorobifenil-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	361,16
	Ácido 3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	337,20

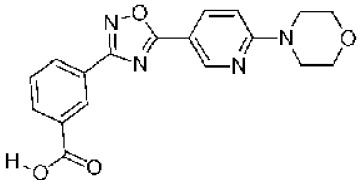
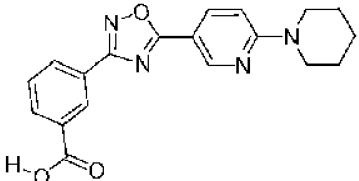
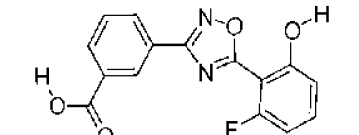
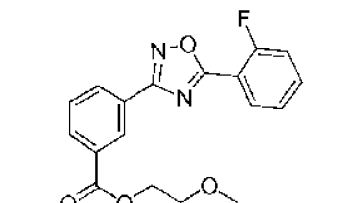
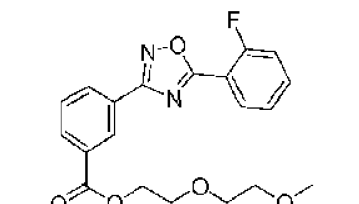
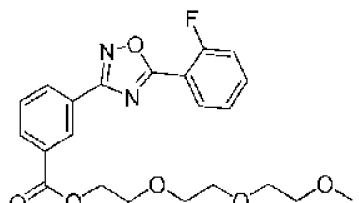
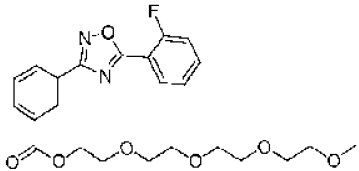
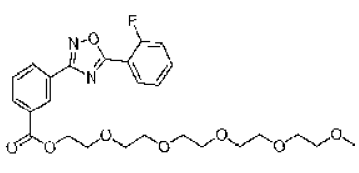
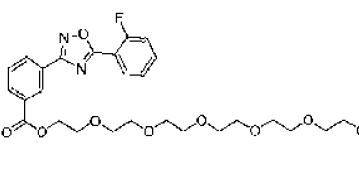
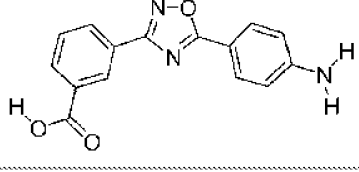
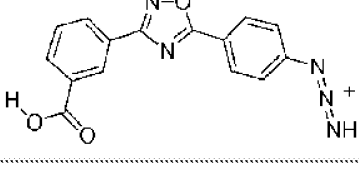
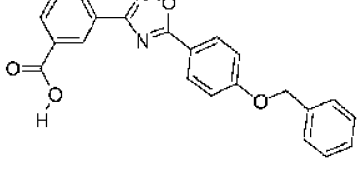
Tabela 3: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 3-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	353,18
	Ácido 3-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2h-[1,2']bipiridinil-5'-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico (*)	351,18
	Ácido 3-[5-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	301,18
	Éster 2-metoxietílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	343,16
	Éster 2-(2-metoxietoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	387,49
	Ácido 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	431,31

Tabela 3: Composto	Nome do Composto	[M + H] ⁺
	Ácido 2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]etoxi}etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	475,26
	Éster 2-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	519,33
	Éster 2-[2-(2-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}etoxi)-etoxi]etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	549,35
	Ácido 3-[5-(4-aminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	282,20
	Ácido 3-[5-(4-azidofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	309,20
	Ácido 3-[5-(4-benziloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico	373,16

Exemplo 3: Identificação e caracterização de compostos que promovem a supressão sem sentido e/ou modulam a terminação de tradução.

Os ensaios descritos acima em foram utilizados em dois rastreios de alto débito. Os compostos foram rastreados nos

ensaios com base em células e bioquímicos. Os compostos foram ensaiados, re-sintetizados e ensaiados novamente para confirmar as estruturas químicas. O sal de sódio de ácido 3-[2-(4-isopropil-3-metilfenoxi)acetilamino]benzóico foi ainda caracterizado com o ensaio *in vitro* de supressão sem sentido com luciferase. Para assegurar que a actividade de supressão sem sentido observada dos compostos seleccionados não era limitada ao sistema de ensaio de reticulócito de coelho, foi preparado e optimizado um extracto celular HeLa (Lie & Macdonald, 1999, Development 126(22):4989-4996 e Lie & Macdonald, 2000, Biochem. Biophys. Res. Commun. 270(2):473-481).

Exemplo 4: Caracterização de compostos que aumentam a supressão sem sentido e produzem proteína funcional.

Foi demonstrado previamente que compostos da invenção aumentam o nível de supressão sem sentido no ensaio bioquímico, em três a quatro vezes relativamente a extractos não tratados. Para determinar se os compostos também funcionam *in vivo*, uma linha celular estável que abriga o gene da luciferase contendo UGA sem sentido foi tratada com compostos seleccionados. As células foram crescidas em meio padrão suplementado com 1% de penicilina-estreptomicina (P/S) e 10% de soro fetal bovino (SFB) até 70% de confluência e divididas 1:1 no dia antes do tratamento. No dia seguinte, as células foram tripsinizadas e 40000 células foram adicionadas a cada poço de uma placa de cultura de 96 poços. Prepararam-se diluições em série de cada composto para gerar uma curva de dose-resposta de seis pontos abrangendo 2 logs (30 μ M a 0,3 μ M). A concentração final do solvente DMSO permaneceu constante a 1% em cada poço. Células tratadas com DMSO a 1% serviram de padrão de fundo e células tratadas com gentamicina serviram como controlo positivo.

Exemplo 5: Sal de sódio de ácido 3-[2-(4-isopropil-3-metil-fenoxi)acetilamino]benzóico altera a acessibilidade dos agentes modificadores químicos a nucleótidos específicos no ARNr 28 S.

Estudos anteriores demonstraram que a gentamicina e outros membros da família aminoglicósido que diminuem a fidelidade de tradução se ligam ao sítio A do ARNr 16S. Por ensaios de pegada

química, reticulação UV e RMN, foi demonstrado que a gentamicina se liga ao sítio A (constituído pelos nucleótidos 1400-1410 e 1490-1500, numeração *E. coli*) do ARNr nos nucleótidos 1406, 1407, 1494, e 1496 (Moazed & Noller, 1987, *Nature* 327(6121):389-394; Woodcock et al., 1991, *EMBO J.* 10(10):3099-3103; e Schroeder et al., 2000, *EMBO J.* 19:1-9

Ribossomas preparados a partir de células HeLa foram incubados com as moléculas pequenas (a uma concentração de 100 μ M), seguida de tratamento com agentes de modificação química (dimetilsulfato [DMS] e cetoxal [KE]). Após a modificação química o ARNr foi extraído com fenol-clorofórmio, precipitado com etanol, analisado em reacções de extensão de "primer" utilizando oligonucleótidos de terminação marcada que hibridizam para diferentes regiões dos três ARNr, e resolvido sobre geles de poliacrilamida a 6%. As sondas utilizadas para extensão de "primer" cobrem a totalidade dos ARNr 18S ("primers" de 7 oligonucleótidos), 28S ("primers" de 24 oligonucleótidos), e 5S (um "primer"). Os controlos nestas experiências incluem DMSO (um controlo para alterações na acessibilidade a ARNr induzida por DMSO), paromomicina (um marcador para ligação a ARNr 18S), e anisomicina (um marcador para ligação a ARNr 28S).

Os resultados destas experiências de determinação da pegada indicaram que o sal de sódio de ácido 3-[2-(4-isopropil-3-metilfenoxi)acetilamino]benzóico altera a acessibilidade de agentes modificadores químicos a nucleótidos específicos no ARNr 28S. Mais especificamente, as regiões protegidas pelo sal de sódio de ácido 3-[2-(4-isopropil-3-metilfenoxi)acetilamino]benzóico incluem: (1) uma zona conservada na vizinhança do centro de peptidil transferase (domínio V) implicado na formação de ligações peptídicas e (2) uma região conservada no domínio II que pode interagir com o centro de peptidil transferase com base na ligação de vernamicinina B a ambas estas áreas.

Exemplo 6: Leitura através de codões de terminação prematura em modelos de doença com base em células.

Para avaliar os efeitos dos compostos que promovem a supressão sem sentido em ARNm alterados em doenças herdadas específicas, uma linha de células epiteliais brônquicas que abrigam um codão sem sentido no aminoácido 1282 (W1282X) foi tratada com sal de sódio de ácido 3-[2-(4-isopropil-3-metilfenoxi)acetilamino]benzóico (20 µM) e a função CFTR foi monitorizada como um canal de cloreto activado por cAMP utilizando o ensaio de SPQ (Yang et al., 1993, Hum Mol Genet. 2(8):1253-1261 e Howard et al., 1996, Nat Med. 2(4):467-469). Estas experiências mostraram que o tratamento com cAMP destas células resultou num aumento da fluorescência de SPQ, consistente com estimulação do efluxo de halogeneto mediado por CFTR. Não foi observado nenhum aumento de fluorescência quando as células não foram tratadas com composto, nem no caso das células não serem estimuladas com cAMP. Estes resultados indicam que o CFTR de comprimento total expresso a partir deste alelo contendo sem sentido após tratamento com composto, actua também como canal aniónico estimulado por cAMP, demonstrando assim que as linhas de células de fibrose quística aumentam a actividade do canal de cloreto quando tratadas com sal de sódio de ácido 3-[2-(4-isopropil-3-metilfenoxi)acetilamino]benzóico.

Exemplo 7: Células primárias do rato mdx que contém sem sentido expressam a proteína distrofina de comprimento total quando tratadas com sal de sódio de ácido 3-[2-(4-isopropil-3-metilfenoxi)acetilamino]benzóico.

A mutação no rato mdx, que a terminação prematura do polipéptido distrofina de 427 kDa demonstrou ser uma transição C para T na posição 3185 no exão 23 (Sicinski et al., 1989, Science. 244(4912):1578-1580). Culturas primárias de músculo esquelético de rato derivadas de ratinhos mdx com 1 dia de idade foram preparadas como descrito anteriormente (Barton-Davis et al., 1999, J Clin Invest. 104(4):375-381). As células foram cultivadas durante 10 dias na presença de sal de sódio de ácido 3-[2-(4-isopropil-3-metilfenoxi)acetilamino]benzóico (20 µM). O meio de cultura foi substituído a cada quatro dias e a presença de distrofina em culturas de mioblasto foi

detectada por imunocoloração como descrito anteriormente (Barton-Davis et al., 1999, J Clin Invest. 104(4):375-381). Um anticorpo monoclonal primário para o terminal C da proteína distrofina (F19A12) foi utilizado sem diluição e IgG anti-rato conjugada com rodamina foi utilizada como anticorpo secundário. O anticorpo F19A12 detectará a proteína de comprimento total produzida por supressão do codão sem sentido. A coloração foi observada utilizando um microscópio Leica DMR, câmara digital, e software de imagem associado na Universidade da Pensilvânia.

Exemplo 8: Leitura através de codões de terminação prematura no rato mdx.

Tal como descrito anteriormente (Barton-Davis et al., 1999, J Clin Invest. 104(4):375-381), o composto foi administrado por bombas osmóticas Alzet implantadas sob a pele de ratinhos anestesiados. Foram administradas duas doses de sal de sódio de ácido 3-[2-(4-isopropil-3-metilfenoxi) acetilamino]benzóico. A gentamicina serviu como controlo positivo e as bombas cheias apenas com solvente serviram como controlo negativo. As bombas foram carregadas com o composto apropriado de tal forma que as doses calculadas às quais o tecido foi exposto foram 10 μ M e 20 μ M. A concentração de gentamicina foi calculada para alcançar uma exposição de tecido de aproximadamente 200 μ M. Na experiência inicial, os ratinhos foram tratados durante 14 dias, após o que os animais foram anestesiados com cetamina e exsanguinados. O músculo tibial anterior (TA) dos animais experimentais foi então excisado, congelado e utilizado para análise de imunofluorescência de incorporação de distrofina no músculo estriado. A presença de distrofina em músculos TA foi detectada por imunocoloração, como descrito anteriormente (Barton-Davis et al., 1999, J Clin Invest. 104(4):375-381).

Exemplo 9: Cápsula de dosagem de 200 mg

A Tabela 3 ilustra a formulação de um lote e uma formulação de dosagem singular para uma unidade de dosagem singular de 200 mg, *i.e.*, cerca de 40 por cento em peso.

Tabela 3. Formulação para cápsula de 200 mg

Material	Percentagem em Peso	Quantidade (mg/comprimido)	Quantidade (kg/lote)
Composto da invenção	40,0%	200 mg	16,80 kg
Amido de Milho Pré-gelatinizado, NF5	9,5%	297,5 mg	24,99 kg
Estearato de Magnésio	0,5%	2,5 mg	0,21 kg
Total	100,0%	500 mg	42,00 kg

Os componentes amido de milho pré-gelatinizado (SPRESS B-820) e composto da invenção são passados através de um crivo de 710 μm e são depois carregados para um Misturador de Difusão com uma chicana e misturados durante 15 minutos. O estearato de magnésio é passado através de um crivo de 210 μm e é adicionado ao Misturador de Difusão. A mistura é depois encapsulada numa cápsula de tamanho #0, 500 mg por cápsula (tamanho do lote 8400 cápsulas) utilizando uma máquina de enchimento de cápsulas do tipo Dosator.

Exemplo 10: Forma de dosagem oral de 100 mg.

A Tabela 4 ilustra a formulação de um lote e uma formulação de uma unidade de dosagem singular contendo 100 mg de um composto da invenção.

Tabela 4. Formulação para comprimido de 100 mg

Material	Percentagem em Peso	Quantidade (mg/comprimido)	Quantidade (kg/lote)
Composto da invenção	40%	100,00	20,00
Celulose Microcristalina, NF	53,5%	133,75	26,75
Tensioactivo Pluronic F-68	4,0%	10,00	2,00
Croscarmelose de Sódio Tipo A, NF	2,0%	5,00	1,00
Estearato de Magnésio, NF	0,5%	1,25	0,25
Total	100,0%	250,00 mg	50,00 kg

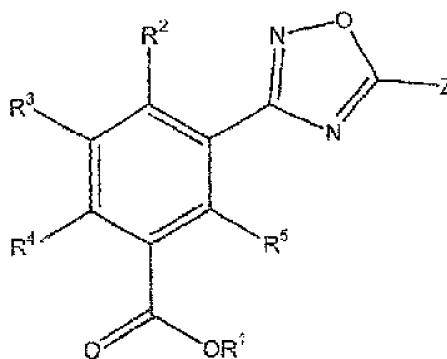
Os componentes celulose microcristalina, croscarmelose de sódio e composto da invenção são passados através de um crivo de malha #30 mesh (de cerca de 430 μ a cerca de 655 μ). O tensioactivo Pluronic F-68® (fabricado por JRH Biosciences, Inc. de Lenexa, KS) é passado através de um crivo de malha #20 (cerca de 457 μ a cerca de 1041 μ). O tensioactivo Pluronic F-68® e 0,5 kg de croscarmelose de sódio são carregados para um misturador de tambor em V de 16 qt. e são misturados durante cerca de 5 minutos. A mistura é então transferida para um misturador de tambor em V de 3 pés cúbicos onde a celulose microcristalina é adicionada e misturada durante cerca de 5 minutos. O composto é adicionado e misturado durante um período adicional de 25 minutos. Esta pré-mistura é passada através de um rolo compactador com um moinho de martelos ligado à descarga do rolo compactador e levada de volta para o misturador de tambor. A croscarmelose de sódio e o estearato de magnésio remanescentes são adicionados ao misturador de tambor e misturados durante cerca de 3 minutos. A mistura final é comprimida numa prensa de comprimidos rotativa com 250 mg por comprimido (tamanho do lote 200000 comprimidos).

Exemplo 11: Forma de dosagem de aerossol

Prepara-se um concentrado por combinação de um composto da invenção e uma porção de 12,6 kg do tricloromonofluorometano num vaso de aço inoxidável selado, equipado com um misturador de alto cisalhamento. A mistura é realizada durante cerca de 20 minutos. A suspensão a granel é então preparada no vaso selado por combinação do concentrado com o balanço de propulsores num tanque de produto a granel cuja temperatura é controlada para 21° a 27°C e cuja pressão é controlada para 2,8 a 4,0 bar. Recipientes de aerossol de 17 ml que possuem uma válvula calibrada que é desenhada para proporcionar 100 inalações da composição da invenção. Cada recipiente é proporcionado com o seguinte

Composto da invenção	0,0141 g
tricloromonofluorometano	1,6939 g
diclorodifluorometano	3,7028 g
diclorotetrafluoroetano	1,5766 g
total	7,0000 g

Lisboa, 2015-01-30

REIVINDICAÇÕES**1.** Composto de fórmula (I):

(I)

em que:

Z é arilo substituído, diferente de 4-cianofenilo, heteroarilo substituído ou não substituído seleccionado de entre triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo ou acridinilo, cicloalquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, heterociclo substituído ou não substituído seleccionado de entre morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoínilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo ou tetrahidrotiopiranilo, arilalquilo substituído ou não substituído; ou Z é p-Tolilo; (4-Clorometilfenilo); (4-Etilfenilo); o-Tolilo; (3-Metiltiofen-2-ilo); (4-terc-Butilfenilo); m-Tolilo; (2,5-Dimetilfuran-3-ilo); (4-Pirrol-1-ilfenilo); (4-Nitrofenilo); (4-Isobutilfenilo); [3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; ou [3-(2-Clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo];

R¹ é hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído,

heterocicloalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, ou $-(CH_2CH_2O)_nR^6$;

R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são independentemente hidrogénio, alcoxi ou halogéneo;

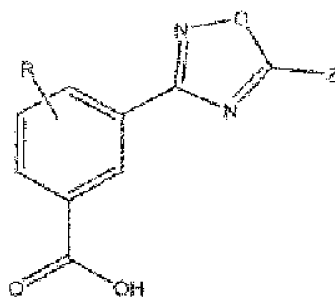
R^6 é hidrogénio ou alquilo;

n é um inteiro de 1 a 7; e

o termo "substituído" significa um grupo substituído com um a quatro substituintes seleccionados de entre halogeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, oxo, alcanoílo, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, alcanoíloxi, ciano, azido, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, ou amino mono e dissustituído, em que os um ou dois substituintes no grupo amino são seleccionados de entre alquilo; em que quando os substituintes, eles próprios estão mais substituídos, esses outros substituintes são seleccionados de entre o grupo constituído por halogéneo, alquilo, alcoxi, arilo e aralquilo;

ou um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 possuindo a fórmula II:



(II)

em que:

Z é arilo substituído diferente de 4-cianofenilo, heteroarilo substituído ou não substituído seleccionado de entre triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo ou acridinilo, cicloalquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, heterociclo substituído ou não substituído seleccionado de entre morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoínilo, valerolactamilo, oxirano, oxetano, tetrahydrofuranoílo, tetrahidropirano, tetrahidrotiofenilo ou tetrahidrotiopirano, arilalquilo substituído ou não substituído; ou Z é p-Tolilo; (4-Clorometilfenilo); (4-Etilfenilo); o-Tolilo; (3-Metiltiofen-2-ilo); (4-terc-Butilfenilo); m-Tolilo; (2,5-Dimetilfuran-3-ilo); (4-Pirrol-1-ilfenilo); (4-Nitrofenilo); (4-Isobutilfenilo); [3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; ou [3-(2-Clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; e

R é hidrogénio ou halogéneo;

ou um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que Z é p-Tolilo; (4-Clorometilfenilo); (2-Fluorofenilo); (3,4-Difluorofenilo); (4-Metoxifenilo); Benzo[1,3]dioxol-5-ilo; (4-Etilfenilo); o-Tolilo; (2-Clorofenilo); (3-Metiltiofen-2-ilo); Benzo[b]tiofen-2-ilo; (3-Fluorofenilo); (4-terc-Butilfenilo); (2-Metoxifenilo); (2,5-Difluorofenilo); Tiofen-2-ilo; (2,4-Difluorofenilo); (3-Clorofenilo); m-Tolilo; (4-Trifluorometilfenilo); (4-Fluorofenilo); (3-Metoxifenilo); (2,6-Difluorofenilo); (2,5-Dimetilfuran-3-ilo); (4-Pirrol-1-ilfenilo); (3-Dimetilaminofenilo); Bifenil-4-ilo; (4-Dimetilaminofenilo); Benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo; (2-Trifluorometilfenilo); Furan-2-ilo; (4-Nitrofenilo); (3,4-Dimetoxifenilo); (3-Trifluorometoxifenilo); Ciclohexilo; Ciclopentilo; Ciclopropilo; (4-Pentiloxifenilo); (3,4,5-Trimetoxifenilo); (4-Isobutilfenilo); Ciclobutilo; (1-Acetilpiperidin-4-ilo); Isoxazol-5-ilo; [3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-

5-metilisoxazol-4-ilo]; ou [3-(2-Clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]

4. Composto de acordo com a reivindicação 3 em que Z é (2-Fluorofenilo); (3,4-Difluorofenilo); (2-Clorofenilo); (3-Fluorofenilo); (2,5-Difluorofenilo); (2,4-Difluorofenilo); (3-Clorofenilo); (4-Fluorofenilo); ou (2,6-Difluorofenilo).

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de entre o grupo constituído por:

Ácido 3-((5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-etilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-metiltiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzo[b]tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-terc-butilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,5-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-tiofen-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(2,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,5-dimetilfuran-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-pirrol-1-ilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-bifenil-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(2-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-nitrofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3,4-dimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-ciclohexil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-pentiloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-ciclobutil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-isoxazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

ácido 3-{5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzóico;

Ácido 3-((5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-propenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-clorobenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-clorofenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(1-fenilpropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-clorofenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-ciclopentilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,3-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 4-fluoro-3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 2-fluoro-5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Ácido 3-[5-(3-fluorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Ácido 3-{5-[3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-[1,2,4]-oxadiazol-3-il}benzólico;

Sal de sódio de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Éster metílico de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Ácido 5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxiben-zólico;

Ácido 3-[5-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Éster metílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Éster 2-metoxietílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Éster 2-(2-metoxietoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Éster 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Éster 2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Éster 2-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzólico;

Éster 2-[2-(2-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}etoxi)etoxi]etóxico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

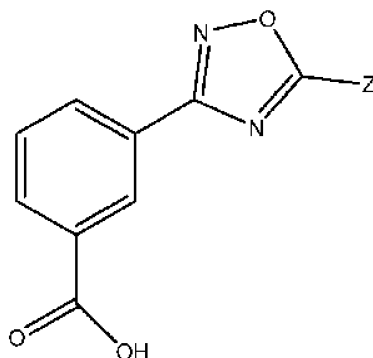
Ácido 3-[5-(4-aminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-azidofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico; e

Ácido 3-[5-(4-benziloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico

e seus sais, solvatos ou hidratos farmacêuticamente aceitáveis.

6. Composto de acordo com a reivindicação 2 que tem a fórmula:

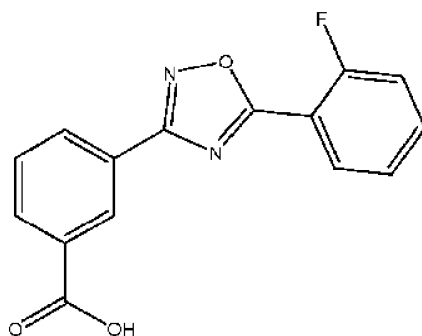


em que:

Z é (2-Fluorofenilo), o-Tolilo, (2-Clorofenilo), (2-Metoxifenilo), ou (2-Trifluorometilfenilo);

ou um seu sal, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6 seleccionado de entre ácido 3-[5-(2-Fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico com a estrutura:



ou um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável.

8. Composição farmacêutica que compreende o composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, que compreende 0,1 mg a 2000 mg de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico ou de um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, que compreende 5 mg a 500 mg de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico ou de um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10 preparada para administração oral, parentérica, mucosal, transdérmica ou tópica.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, em que a composição é um pó, um comprimido, uma cápsula ou uma suspensão, em que a suspensão opcionalmente é aquosa.

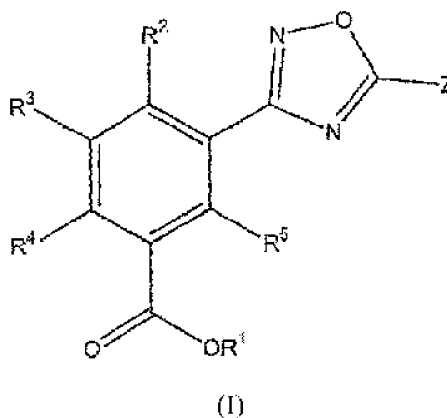
13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, em que a composição é um sólido estéril ou uma forma de dosagem parentérica estéril.

14. Forma de dosagem unitária que compreende:

o composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável; ou

a composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 13.

15. Composto de fórmula (I):



ou um seu sal, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável, em que:

Z é arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído seleccionado de entre triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo ou acridinilo, cicloalquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, heterociclo substituído ou não substituído seleccionado de entre morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoínilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranoóilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo ou tetrahidrotiopiranilo, arilalquilo substituído ou não substituído; ou Z é p-Tolilo; (4-Clorometilfenilo); (4-Etilfenilo); o-Tolilo; (3-Metiltiofen-2-ilo); (4-terc-Butilfenilo); m-Tolilo; (2,5-Dimetilfuran-3-ilo); (4-Pirrol-

1-ilfenilo); (4-Nitrofenilo); (4-Isobutilfenilo); [3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; ou [3-(2-Clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo];

R¹ é hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, ou $-(CH_2CH_2O)_nR^6$;

R², R³, R⁴, e R⁵ são independentemente hidrogénio, alcoxi ou halogéneo;

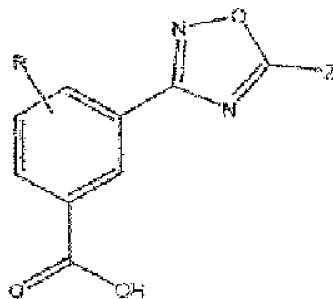
R⁶ é hidrogénio ou alquilo;

n é um inteiro entre 1 e 7; e

o termo "substituído" significa um grupo substituído com um a quatro substituintes, seleccionado de entre halogeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, oxo, alcanóilo, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, alcanóiloxi, ciano, azido, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, ou amino mono e dissustituído, em que os um ou dois substituintes no grupo amino são seleccionados de entre alquilo; em que quando os substituintes estão eles próprios mais substituídos, esses outros substituintes são seleccionados de entre o grupo constituído por halogeno, alquilo, alcoxi, arilo e aralquilo;

para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma doença associada com uma falta de expressão de um gene resultante de um codão de paragem prematura, em que a dita doença associada com a falta de expressão de um gene resultante de um codão de paragem prematura é uma doença de armazenamento lisossomal, uma doença cardiovascular, uma doença pulmonar, uma doença cardíaca, uma doença autoimune, uma doença do sangue, uma doença do sistema nervoso central, uma doença dos rins, uma distrofia muscular, retinite pigmentosa, amiloidose, gigantismo, nanismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, envelhecimento ou obesidade.

16. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 15 em que o composto tem a fórmula II:



(II)

ou um seu sal, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável, em que:

Z é arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído seleccionado de entre triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo ou acridinilo, cicloalquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, heterociclo substituído ou não substituído seleccionado de entre morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoínilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranoóilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo ou tetrahidrotiopiranilo, arilalquilo substituído ou não substituído; ou Z é p-Tolilo; (4-Clorometilfenilo); (4-Etilfenilo); o-Tolilo; (3-Metiltiofen-2-ilo); (4-terc-Butilfenilo); m-Tolilo; (2,5-Dimetilfuran-3-ilo); (4-Pirrol-1-ilfenilo); (4-Nitrofenilo); (4-Isobutilfenilo); [3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; ou [3-(2-Clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; e

R é hidrogénio ou halogéneo.

17. Composto seleccionado de entre o grupo constituído por:

Ácido 3-((5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-etilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-metiltiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzo[b]tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-terc-butilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,5-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-tiofen-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(2,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,5-dimetilfuran-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-pirrol-1-ilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-bifenil-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-dimetilaminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(2-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-nitrofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3,4-dimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-[5-(3-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-((5-ciclohexil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-((5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-((5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-[5-(4-pentiloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-[5-(4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-((5-ciclobutil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-((5-isoxazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-{5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzónico;

Ácido 3-((5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-((5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-((5-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-((5-propenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzónico;

Ácido 3-[5-(4-cloro-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-[5-(4-clorofenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzónico;

Ácido 3-((5-benzil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-((5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(1-fenilpropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-clorofenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-((5-ciclopentilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)benzóico;

Ácido 3-[5-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,3-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 4-fluoro-3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 2-fluoro-5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(3-fluorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-{5-[3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzóico;

Sal de sódio de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster metílico de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 5-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzoico;

Ácido 3-[5-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster metílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-metoxietílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-(2-metoxietoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etoxi)etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Éster 2-[2-(2-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}etoxi)etoxi]etílico de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-aminofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico;

Ácido 3-[5-(4-azidofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico; e

Ácido 3-[5-(4-benziloxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico

e seus sais, solvatos ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis.

para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma doença associada com a falta de expressão de um gene resultante de um codão de paragem prematura, em que a dita doença associada com a falta de expressão de um gene resultante de um codão de paragem prematura é uma doença de armazenamento lisossomal, uma doença cardiovascular, uma doença pulmonar, uma doença cardíaca, uma doença autoimune, uma doença do sangue, uma doença de colagénio, diabetes, uma doença inflamatória, uma doença do sistema nervoso central, uma doença dos rins, uma distrofia muscular, retinite pigmentosa, amiloidose, gigantismo, nanismo, hipotireoidismo, hipertireoidismo, envelhecimento ou obesidade.

18. Composto para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, em que a doença de armazenamento lisossomal é esclerose tuberosa, mucopolissacaridose tipo IIIA, mucopolissacaridose tipo VI, mucopolissacaridose tipo VII, leucodistrofia metacromática, doença de Niemann Pick, ou doença de Sandhoff; ou

em que a doença autoimune é uma imunodeficiência, artrite reumatóide ou doença de enxerto versus hospedeiro; ou

em que a doença inflamatória é artrite; ou

em que a doença do sistema nervoso central é esclerose múltipla, lipofuscinose ceróide neuronal infantil tardia, doença de Alzheimer, doença de Tay Sachs, uma doença neurodegenerativa ou doença de Parkinson; ou

em que a doença do sangue é hemofilia, doença de Von Willebrand, ataxia-telangiectasia ou talassemia b; ou

em que a doença dos rins são pedras nos rins; ou

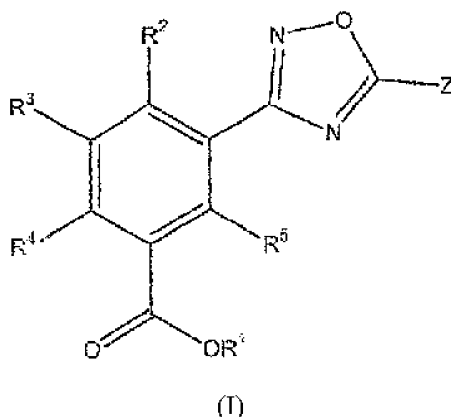
em que a doença de colagénio é osteogénese imperfeita, síndrome de Marfan; ou cirrose; ou

em que a doença pulmonar é fibrose quística; ou

em que a distrofia muscular é distrofia muscular de Duchenne;
ou

em que a doença cardiovascular é hipercolesterolemia familiar
ou aterosclerose.

19. Composto de fórmula (I):



ou um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável,
em que:

Z é arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído seleccionado de entre triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo ou acridinilo, cicloalquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, heterociclo substituído ou não substituído seleccionado de entre morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoínilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranoóilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo ou tetrahidrotiopiranilo, arilalquilo substituído ou não substituído; ou Z é p-Tolilo; (4-Clorometilfenilo); (4-Etilfenilo); o-Tolilo; (3-Metiltiofen-2-ilo); (4-terc-Butilfenilo); m-Tolilo; (2,5-Dimetilfuran-3-ilo); (4-Pirrol-1-ilfenilo); (4-Nitrofenilo); (4-Isobutilfenilo); [3-(2-

Cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; ou [3-(2-Clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo];

R¹ é hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, ou $-(CH_2CH_2O)_nR^6$;

R², R³, R⁴, e R⁵ são independentemente hidrogénio, alcoxi ou halogéneo;

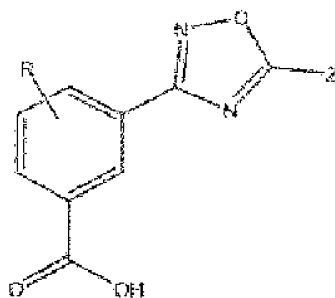
R⁶ é hidrogénio ou alquilo;

n é um inteiro de 1 a 7; e

o termo "substituído" significa um grupo substituído com um a quatro substituintes seleccionados de entre halogeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxil, Alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, oxo, alcanóilo, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, alcanóiloxi, ciano, azido, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, ou amino mono e dissustituído, em que os um ou dois substituintes no grupo amino são seleccionados de entre alquilo; em que quando os substituintes estão eles próprios mais substituídos, esses outros substituintes são seleccionados de entre o grupo constituído por halogéneo, alquilo, alcoxi, arilo e aralquilo;

para utilização num método de tratamento, prevenção ou melhoramento do cancro ou de um ou mais sintomas associados com ou manifestações de cancro.

20. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 19 em que o composto tem a fórmula II:



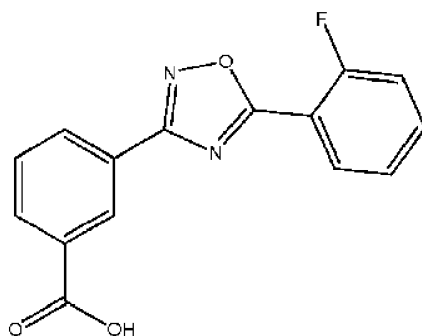
(II)

ou um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável, em que:

Z é arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído seleccionado de entre triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo ou acridinilo, cicloalquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, heterociclo substituído ou não substituído seleccionado de entre morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoínilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranoóilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo ou tetrahidrotiopiranilo, arilalquilo substituído ou não substituído; ou Z é p-Tolilo; (4-Clorometilfenilo); (4-Etilfenilo); o-Tolilo; (3-Metiltiofen-2-ilo); (4-terc-Butilfenilo); m-Tolilo; (2,5-Dimetilfuran-3-ilo); (4-Pirrol-1-ilfenilo); (4-Nitrofenilo); (4-Isobutilfenilo); [3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; ou [3-(2-Clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo]; e

R é hidrogénio ou halogéneo.

21. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 20, em que o composto é ácido 3-[5-(2-Fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzóico, com a estrutura:



ou um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável.

22. Composto para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, em que o dito cancro é da cabeça e pescoço, olhos, pele, boca, garganta, esófago, tórax, ossos, pulmões, cólon, sigmóide, recto, estômago, próstata, mama, ovários, rins, fígado, pâncreas, cérebro, intestino, coração ou supra-renais, em que o cancro é um tumor sólido seleccionado de entre sarcoma, carcinoma, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinoma de glândulas sudoríparas, carcinoma de glândulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renais, hepatoma, carcinoma dos ductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cancro cervical, tumor testicular, carcinoma do pulmão, carcinoma do pulmão de células pequenas, carcinoma da bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de origem no sangue, leucemia linfoblástica aguda, leucemia de células B linfoblástica aguda, leucemia de células T linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia não linfocítica aguda, leucemia não diferenciada

aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas ou mieloma múltiplo.

23. Composto para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 22 em que o paciente é um mamífero.

24. Composto para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 22 em que o composto se destina a administração parentérica, transdérmica, mucosal, nasal, bucal, sublingual, ou oral.

25. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 24 em que o composto se destina a administração oral.

26. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 25 em que o composto se destina a administração oral na forma de um comprimido, de líquido ou de uma cápsula.

27. Composto para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 22, em que o composto se destina a administração numa quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz de desde 1 mg a 2000 mg por dia.

28. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 27, em que o composto se destina a administração numa quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz é de desde 5 mg a 500 mg por dia.

29. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 28, em que o composto se destina a administração numa quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz é de desde 10 mg a 200 mg por dia.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que R¹ é H e o composto é um ácido livre.

Lisboa, 2015-01-30