



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

(21) **PI0615700-9 A2**

(22) Data de Depósito: 28/08/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/00 2006.01
A61K 31/505 2006.01
A61K 31/506 2006.01
A61K 45/06 2006.01
A61P 15/00 2006.01

(54) Título: **USO DE UM INIBIDOR IKK NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENDOMETRIOSE EM UM INDIVÍDUO**

(30) Prioridade Unionista: 11/10/2005 EP 05109450.6,
07/09/2005 US 60/714,645, 07/09/2005 US 60/714,645

(73) Titular(es): Laboratoires Serono SA

(72) Inventor(es): Selvaraj Nataraja, Stephen S. Palmer

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2006033686 de 28/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/030362 de 15/03/2007

(57) Resumo: USO DE UM INIBIDOR IKK NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENNT E/OU PPREVENÇÃO DE ENDOMETRIOSE EM UM INDIVÍDUO Refere-se a presente invenção ao uso de um inibidor IKK na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de endometriose que compreende administrar um inibidor de IKK. O inibidor de IKK também pode ser administrado combinado com um supressor hormonal. A invenção refere-se ainda ao tratamento de infertilidade relacionada com endometriose.

**USO DE UM INIBIDOR IKK NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA
O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENDOMETRIOSE EM UM INDIVÍDUO**

Antecedentes da Invenção

A endometriose é uma das enfermidades femininas
5 mais freqüentes em seu período de vida. Ela é
caracterizada pela presença de tecido endométrio fora da
cavidade uterina, consistindo histológico de glândulas e
estroma. Os locais anatômicos mais freqüentemente afetados
são os ovários, ligamentos útero-sacrais, peritônio
10 pélvico, septo reto-vaginal, colo do útero, vagina, as
trompas de Falópio e vulva.

A endometriose é considerada como sendo uma
enfermidade benigna, mas as lesões endometrióticas
ocasionalmente tornam-se malignas. Como em outras espécies
15 de malignidades, o desenvolvimento de neoplasmas derivados
de endometriose é devido a eventos simultâneos, envolvendo
alterações em fatores de crescimento e/ou regularização de
oncógenos (Quiama e al. 2003). Além disso, a endometriose
é considerada como uma causa principal da infertilidade
20 (Giudice et al. 2004).

O atual tratamento da endometriose consiste de
terapia hormonal e/ou cirurgia. As terapias hormonais
incluem alta dose de progestogenas, anticoncepcionais
orais (combinações de estrógeno e progesterona), Danazol
25 (um derivativo andrógeno de etisterona) e mais
recentemente agonistas de GnRH. Estas terapias hormonais
são efetivas na dor pélvica e podem induzir uma
regressão objetiva de lesões, mas têm diversas ob-

jeções. O estrógeno pode estimular e provocar proliferação de tecido endometriótico uma vez que ele pode ser incapaz de reagir à progesterona (Dawood et al, 1993). Agentes progestacionais podem provocar sangramento irregular juntamente com depressão, aumento de peso, e retenção de fluido. O Danazol pode melhorar os sintomas em aproximadamente 66-100% das pacientes que padecem de dor, mas as taxas de reincidência depois de 4 anos são de aproximadamente 40% - 50%. Outros inconvenientes da terapia por Danazol são o aumento de peso e efeitos colaterais andrógenos. Os análogos de GnRH são mais potentes e de ação mais prolongada do que o GnRH natural, que atua pela remoção do estímulo estrogênico para o crescimento de todos os tecidos sensíveis ao estrógeno. Os efeitos colaterais dos análogos de GnRH são principalmente subordinados à hipoestrogenemia profunda, tais como densidade óssea diminuída, e as taxas de reincidência são de até 50% depois de 5 anos (Waller et al., 1993).

A intervenção cirúrgica pode ser presservativa, na eventualidade de se pretender fertilidade, ou pode conduzir à remoção do útero, trompas e ovários no caso de enfermidade grave. Em qualquer caso, mesmo tratamento cirúrgico limitado conduz a uma diminuição significativa na fertilidade.

Muito embora a endometriose se apresente como um dos distúrbios mais pesquisados da ginecologia, a atual compreensão da patofisiologia da enfermidade

permanece indefinível. De acordo com uma teoria mais considerada, as lesões endometrióticas desenvolvem-se por células endométricas eutópicas que deixam seu local principal, provavelmente por menstruação retrógrada, e
5 implantam-se em locais distantes, seguida por invasão do tecido hospedeiro e proliferação. Além disso, parece que a endometriose é uma enfermidade invasiva e metastática. Muito embora as células endometrióticas proliferem em uma certa extensão, elas não são neoplás-
10 ticas como tipicamente encontradas em carcinomas. Aparentemente, as células endometrióticas tornam-se senescentes, apoptóticas e necróticas. As respostas inflamatórias que são induzidas ou acompanhadas por formação de lesão finalmente conduzem a fibrose e à formação de
15 escaras.

Recentemente foi demonstrado que a proteína de ligação $\text{TNF}\alpha$ humana recombinante (rh-TBP-1) é efetiva na redução da dimensão e gravidade das lesões endometrióticas em um modelo experimental de endometri-
20 ose (D'Hooghe et al. 2001). Estes resultados foram os primeiros a demonstrar uma molécula anti-inflamatória (r-hTBP-1) que visou o caminho da $\text{TNF-}\alpha$ proporcionou tratamento médico efetivo para pacientes com endometriose que não inibiu a ovulação.

25 As quinases I κ B (IKKs) são moléculas de sinalização reguladora chave que coordenam a ativação de NF- κ B. Constatou-se que a atividade de quinase I κ B (IKK) reside em um complexo de alto peso molecular

(>600 kD) que continham duas subunidades de quinase (IKK1 ou α e IKK2 ou β). As duas compartilham de homologia de seqüência significativa e contêm domínios estruturais idênticos. Através de seus domínios de leucina-zipper, IKK1 e IKK2 interagem para formarem hetero- e homodímeros *in vitro*, muito embora apenas heterodímeros sejam encontrados *in vivo*. Uma terceira proteína no complexo IKK complex, IKK3 ou γ (também chamada NEMO ou IKKAP), que não contém um domínio de quinase catalítica, preferentemente associa-se com IKK2 e é requerida para a ativação de heterodímeros IKK1-IKK2 em resposta ao fator-a de necrose de tumor de citocinas pró-inflamatórias (TNF)-a e interleucina-1 (IL-1) (Mercurio F et al. (1997)).

A invenção descrita neste contexto mostra claramente o resultado inesperado de que a inibição de IKK, por meio de um inibidor de IKK, reduz a endometriose. A redução das lesões endometrióticas utilizando-se inibidores de IKK pode também aperfeiçoar as taxas de fertilidade, uma vez que a normalização da estrutura genital tem um efeito positivo na taxa de implantação.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a um método de tratamento e/ou prevenção de endometriose em uma PA-
ciente que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente efetiva de um inibidor de IKK.

A invenção refere-se ainda a um método de tratamento e/ou prevenção de endometriose pelo trata-

mento combinado de supressor hormonal (por exemplo, antagonistas de GnRH, agonistas de GnRH, inibidores de aromatase, moduladores de receptores de progesterona, moduladores de receptores de estrógeno) juntamente com
5 um inibidor de IKK.

A invenção também se refere a um método de tratamento de infertilidade relacionada com endometriose em uma mulher que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um inibidor de
10 IKK, isoladamente ou em combinação com outras drogas de fertilidade.

A invenção finalmente refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de IKK, um supressor hormonal e um excipiente farmacêuticamente
15 aceitável.

Descrição da invenção

Os parágrafos seguintes proporcionam definições da várias metades químicas que constituem os compostos de acordo com a invenção e destinam-se a ser
20 aplicados uniformemente por todo o relatório e reivindicações, a não ser que outra definição expressamente estabelecida proporcione uma definição mais ampla.

"Aril" refere-se a um grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que é
25 dotado de um único anel (por exemplo, fenil) ou vários anéis condensador (por exemplo, naftil). Arilos preferidos incluem fenil, naftílio, fenantrenil e outros assemelhados.

"Alquilaril" refere-se a um alquila que tem pelo menos um átomo de hidrogênio de alquila substituído com uma metade de aril, tais como benzil, $-(CH_2)_2$ fenil, $-(CH_2)_3$ fenil, $-CH(fenil)_2$, e outros semelhantes.

"Alquila" refere-se a um hidrocarboneto cíclico ou não cíclico, de alquila saturado ou insaturado, de cadeia normal ou ramificada, que tem de 1 a 10 átomos de carbono, enquanto "alquila inferior" ou "C_i-C₆-alquila" tem o mesmo significado, mas apenas tem de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilas de cadeia normal representativas incluem metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, n-hexil, e assemelhados; enquanto saturated branched alquilas incluem isopropil, sec-butil, isobutil, tert-butil, isopentil, e assemelhados. Unsaturated alquilas contain pelo menos uma ligação dupla ou tripla entre átomos de carbono adjacentes (também referidos como um "alquenila" ou "alquinila", respectivamente). Alquenilas de cadeia normal e ramificada representativas incluem etilenil, propilenil, 1-butenil, 2-butenil, isobutilenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-metil-1-butenil, 2-metil-2-butenil, 2,3-dimetil, 2-butenil, e assemelhados; enquanto alquinilas de cadeia normal e ramificada representativas incluem acetilenil, propinil, 1-butinil, 2-butinil, 1-pentinil, 2-pentinil, 3-metil-1-butinil, e assemelhados. Alquilas cíclicas saturadas representativas incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, e assemelhados; enquanto

alquilas cíclicos insaturados incluem ciclopentenil e cicloexenil, e assemelhados. Cicloalquilas são também referidos neste contexto como sistemas de anéis "carbocíclicos", e incluem sistemas de anéis bi- e tri-
5 cíclicos que são dotados de 8 a 14 átomos de carbono, tais como a cicloalquil (tais como ciclopentano ou ciclohexano) fundidos a um ou mais anéis carbocíclicos aromáticos (tais como fenil) ou não aromáticos (tais como cicloexano).

10 "Alcoxila" refere-se a -O-(alquila) ou -O-aril), tais como metoxila, etoxila, n-propiloxila, iso-propiloxila, n-butiloxila, iso-butiloxila, fenoxila e outros assemelhados.

"C₂-C₆-Alquenila" refere-se a grupos de
15 alquenila que têm preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono e que tem pelo menos 1 ou 2 locais de insaturação de alquenila. Grupos de alquenila preferíveis incluem etenil (-CH=CH₂), n-2-propenil (alil, -CH₂CH=CH₂) e outros assemelhados.

20 "C₂-C₆-Alquinila" refere-se aos grupos de alquinil que têm preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono e que têm pelo menos 1-2 locais de insaturação de alquinila; grupos de alquinil preferidos incluem etinil (-C≡CH), propargil (-CH₂C≡CH), e assemelhados.

25 "Halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

"Ceto" refere-se a um grupo de carbonil (isto é, C=O).

"Heteroaril" refere-se a um anel heterocíclico aromático de 5- a 10 elementos e 10 que tem pelo menos um heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e que contém de pelo menos 1
5 átomo de carbono, incluindo sistemas de anel mono- e bicíclicos. Heteroarilos representativos são piridil, furil, benzofuranil, tiofenil, benzotiofenil, quinolinil, pirrolil, indolil, oxazolil, benzoxazolil, imidazolil, benzimidazolil, tiazolil, benzotiazolil, isoxazolil, pirazolil, isotiazolil, piridazinil, pirimidinil,
10 zolil, pirazinil, triazinil, cinolinil, ftalazinil, e quinazolinil.

"Heteroalquilaril" refere-se a um alquila que tem pelo menos um átomo de hidrogênio alquila substituído com uma metade de heteroaril, tal como -CH₂-
15 piridinil, -CH₂-pirimidinil, e assemelhados.

"Heterocicloalquila" ou "heterociclo" refere-se a um anel heterocíclico que contém de 5 a 10 átomos de anel. Especificamente, um anel heterocíclico
20 de 5- a 7-elementos monocíclicos, ou de 7- a 10-elementos bicíclicos, que é saturado, não-saturado, ou aromático, e que contém de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e em que os heteroátomos de nitrogênio e
25 enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado, incluindo anéis bicíclicos em que qualquer um dos heterociclos retro são fundidos a um anel de benzeno. O

heteróciclo pode ser vinculado por meio de qualquer heteroatomo ou átomo de carbono. Heteróciclos incluem heteroarilos tais como definidos anteriormente. Desta forma, adicionalmente aos heteroarilos listados anteriormente, os heteróciclos também incluem morfolinil, pirrolidinonil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, hidantoinil, valerolactamil, oxiranil, oxetanil, tetrahidrofuranil, tetraidropiranil, tetraidropirindinil, tetraidroprimidinil, tetraidrotiofenil, tetraidrotiopiranil, tetraidropirimidinil, tetraidrotiofenil, tetrahidrotiopiranil, e assemelhados.

"Alquileterocicloalquila" refere-se a um alquila que tem pelo menos um átomo de hidrogênio de alquila substituído com um heteróciclo, tal como 2-(1-pirrolidinil)etil, 4-morfolinilmetil, (1-metil-4-piperidinil)metil e assemelhados.

Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "substituído" refere-se a qualquer um dos grupos anteriormente expostos (ou seja, alquila, aril, alquil aril, heterociclílico e heterocicloalquil) em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído com um substituinte. No caso de um substituinte ceto (C(=O)) dois átomos de hidrogênio são substituídos. Substituintes incluem halogênio, hidroxila, alquila, alquila substituído (tal como haloalquila, mono- ou aminoalquila plenamente substituído, alquiloalquila, e assemelhados, aril, aril substituído, arilalquila, arilalquila substituído, heterocicloalquila, heterociclo-

alquila substituído, alquileterocicloalquila, substitu-
 ído alquileterocicloalquila, $-NRaR_b$, $-NRaC(=O)R_b$, $-$
 $NRaC(=O)NRaR_b$, $-NRaC(=O)OR_b$, $-NRaSO_2R_b$, $-ORa$, $-C(=O)Ra$, $-$
 $C(=O)ORa$, $-C(=O)-NR_aR_b$, $-OC(=O)Ra$, $-OC(=O)ORa$, $-$
 5 $OC(=O)NRaR_b$, $-NRaSO_2R_b$, ou um radical da fórmula $Y-Z-Ra$
 onde Y é alcanodiil, alcanodiil substituído, ou uma a-
 glutinação direta, Z é $-O-$, $-S-$, $S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-$
 $N(R_b)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-N(R_b)C(=O)-$, $-$
 $C(=O)N(R_b)-$ ou uma aglutinação direta, em que Ra e R_b
 10 são o mesmo ou diferentes e independentemente hidrogê-
 nio, amino, alquil, alquila substituído (incluindo al-
 quila halogenado), aril, aril substituído, alquilaril,
 alquilaril substituído, heterocicloalquila, heteroci-
 cloalquila substituído, alquileterocicloalquila ou al-
 15 quileterocicloalquila substituído, ou em que Ra e R_b
 tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual
 eles estão vinculados formam um heteróciclo ou heteró-
 ciclo substituído.

"Haloalquila" refere-se a um alquila que
 20 tem um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por
 halogênio, tais como $-CF_3$.

"Hydroxylalquil" means alquil que tem um ou
 mais átomos de hidrogênio substituídos por hidroxila,
 tais como $-CH_2OH$.

25 "Sulfonil" refere-se ao grupo $-SO_2-R$ em
 que R é selecionado a partir de H, "aril", "heteroa-
 ril", "C₁-C₆-alquila", "C₁-C₆-alquila" substituído com
 halogênios, por exemplo, um grupo $-SO_2-CF_3$, "C₂-C₆-

alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila",
 "heterocicloalquila", "aril", "heteroaril", "C₁-C₆-
 alquil aril" ou "C₁-C₆-alquila heteroaril", "C₂-C₆-
 alquenila aril", "C₂-C₆-alquenila heteroaril", "C₂-C₆-
 5 alquinil aril", "C₂-C₆-alquinileteroaril", "C₁-C₆-alquil
 cicloalquila", "C₁-C₆-alquila heterocicloalquila".

"Sulfinil" refere-se ao grupo "-S(O)-R" em
 que R é selecionado a partir de H, "C₁-C₆-alquil", "C₁-
 C₆-alquil" substituído com halogênios, por exemplo, um
 10 grupo -SO-CF₃, "C₂-C₆-alquenil", "C₂-C₆-alquinil", "C₃-
 C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "aril", "hete-
 roaril", "C₁-C₆-alquil aril" ou "C₁-C₆-alquil heteroa-
 ril", "C₂-C₆-alquenila aril", "C₂-C₆-alquenila heteroa-
 ril", "C₂-C₆-alquinil aril", "C₂-C₆-alquinileteroaril",
 15 "C₁-C₆-alquila cicloalquila", "C₁-C₆-alquila heteroci-
 cloalquila".

"Sulfanil" refere-se a grupos -S-R onde R
 inclui H, "C₁-C₆-alquila", "C₁-C₆-alquila" substituído
 com halogênios, por exemplo, um grupo -SO-CF₃, "C₂-C₆-
 20 alquenila", "C₂-C₆- alquinil", "C₃-C₈-cicloalquil", "he-
 terocicloalquil", "aril", "heteroaril", "C₁-C₆-alquil
 aril" ou "C₁-C₆-alquil heteroaril", "C₂-C₆-alquenila a-
 ril", "C₂-C₆-alquenila heteroaril", "C₂-C₆-alquinil a-
 ril", "C₂-C₆-alquinileteroaril", "C₁-C₆-alquil cicloal-
 25 quil", "C₁-C₆-alquil heterocicloalquil". Grupos de sul-
 fanil preferidos incluem metilsulfanil, etilsulfanil, e
 assemelhados.

"Carboxila" refere-se a -COOH.

"Amino" refere-se ao grupo -NRR' onde cada um de R, R' é independentemente hidrogênio ou "C₁-C₆-alquila" ou "aril" ou "heteroaril" ou "C₁-C₆-alquila aril" ou "C₁-C₆-alquila heteroaril", ou "cicloalquil",
5 ou "heterocicloalquila", e onde R e R', em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados, podem formar opcionalmente um anel de heterocicloalquila de 3-8-elementos.

"Amônio" refere-se a um grupo N⁺RR'R" carregado positivamente, onde cada um de R,R',R" é independentemente "C₁-C₆-alquila" ou "C₁-C₆-alquila aril" ou "C₁-C₆-alquila heteroaril", ou "cicloalquila", ou "heterocicloalquila", e onde R e R', em conjunto com o
10 átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados, podem formar opcionalmente um anel de heterocicloalquila de 3-8-elementos.
15

"HCl" significa o sal de cloridrato dos compostos ilustrados por sua estrutura química.

"Heteróciclo não-aromático que contém nitrogênio" significa morfolinil, tiomorfolinil, pirrolidinonil, pirrolidinil, piperidinil, homopiperidinil, piperazinil, homopiperazinil, hidantoinil, tetraidropirindinil, tetraidropirimidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, indolinil, isoindolinil, tetraidroquinolinil,
20 tetraidroisoquinolinil e assemelhados.
25

"Sais ou complexos catiônicos farmacêuticamente aceitáveis" destina-se a definir os sais tais como sais de metais alcalinos, (por exemplo, sódio e

potássio), sais de metais alcalino-terrosos (por exemplo, cálcio ou magnésio), sais de alumínio, sais de amônio e sais com aminas orgânicas, tais como com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, tri-
5 etilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilmorfolina, piperidina, benzatina (N,N'-dibenziletilenodiamina), colina, etileno-diamina, meglumina (N-metilglucamina), beneta-
10 mina (N- benzilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), procaína, bem como aminas da fórmula NR,R',R'' em que R, R', R'' é independentemente hidrogênio, alquila ou benzil. Sais especialmente preferidos são sais de só-
15 dio e potássio.

"Sais ou complexos farmacêuticamente aceitáveis" refere-se aos sais ou complexos dos compostos da presente invenção abaixo identificados que retêm a atividade biológica desejada. Exemplos desses
20 sais incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, sais de adição ácida formados com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, e assemelhados), e sais formados com ácidos orgânicos,
25 tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido tânico, ácido pamóico, ácido algínico, ácido poliglu-

tâmico, ácido naftaleno sulfônico, ácido naftaleno dissulfônico, e ácido poli-galacturônico. Os ditos compostos também podem ser administrados como sais quaternários farmacologicamente aceitáveis conhecidos por aqueles versados na técnica, que incluem especificamente o sal de amônio quaternário da fórmula $NR,R',R'' + Z^-$, em que R, R', R'' é independentemente hidrogênio, alquila, ou benzil, C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquinil, C₁-C₆-alquil aril, C₁-C₆-alquil heteroaril, cicloalquila, heterocicloalquila, e Z é um contraíon, incluindo cloreto, brometo, iodeto, -O-alquila, toluenossulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, ou carboxilato (tais como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartarato, ascorbato, cinamoato, mandeloato, e difenilacetato).

"Derivativo farmacologicamente ativo" refere-se a qualquer composto que na administração ao receptor, é capaz de proporcionar diretamente ou indiretamente, a atividade exposta neste contexto.

"Inibidores de Aromatase" refere-se a drogas que inibem a enzima aromatase e pelas quais abaixam o nível do estradiol. Inibidores de aromatase preferidos incluem, a título de exemplo, anastrozol, letrozol, vorozol e exemestano.

"Moduladores receptores de estrógeno (SERM)" refere-se a drogas que bloqueiam as ações de estrógeno pela ocupação dos receptores de estrógenos

nas células. Os SERMS também incluem antagonistas beta receptores de estrógeno e agonistas beta receptores de estrógeno. Os SERMs preferidos incluem, a título de exemplo, Tamoxifen, Raloxifen.

5 "Antagonistas de GnRH" refere-se a análogos de GnRH sintéticos, que são drogas que bloqueiam competitivamente o receptor GnRH de pituitária, que fica localizado na membrana plasmática de gonadotrofos, induzindo uma supressão reversível, rápida, de secreção
10 de gonadotrofina. Antagonistas de GnRH preferidos incluem, a título de exemplo, Cetrorelix, Ganirelix.

"Agonistas de GnRH" refere-se a modificações de decapeptídeo do hormônio de GnRH natural, que são drogas que dessensibilizam os receptores de GnRH da
15 glândula pituitária na exposição prolongada, que provoca um estímulo inicial do eixo ovariano-pituitário, seguido por uma redução na concentração de gonadotrofina do soro circulatório e inibição da função ovariana. Agonistas de GnRH preferidos incluem, a título de exemplo,
20 acetato de Buserelin, Nafarelin, Leuprolide, Triptolerin, Goserelin.

"Inibidor de IKK" refere-se a um composto, um peptídeo ou proteína que inibe a atividade de quinase IxB (IKK). Quando a IKK é inibida, a IKK é incapaz
25 de exercer seus efeitos enzimáticos, biológicos e/ou farmacológicos. Preferentemente a IKK-2 é inibida. A IKK-2 é uma quinase de serina-trionina de 756 aminoácidos que exhibe 52% de identidade para a estrutura de

IKK-1 ((Mercurio et al. (1997) e (Woronicz et al. (1997))).

"Moduladores receptores de progesterona (SPRMs)": O receptor de progesterona, um elemento da
5 superfamília de receptores nucleares, é o receptor para a progesterona que desempenha uma função fundamental na reprodução feminina. Os moduladores receptores de progesterona seletivos são drogas que podem ter atividades agonista, antagonista ou parcial (mista) agonis-
10 ta/antagonista na dependência do local de ação. Um SPRM preferido inclui, a título de exemplo, asoprisnil.

Um primeiro aspectoo da presente invenção consiste em proporcionar um método de tratamento e/ou prevenção de endometriose em uma pessoa que compreende
15 administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um inibidor de IKK. Em uma concretização preferida, a pessoa é uma fêmea humana.

Em um segundo aspectoo, a invenção refere-se a um método de tratamento e/ou prevenção endometrio-
20 se por tratamento sucesso ou combinado de supressor hormonal (por exemplo, agonistas de GnRH, agonistas de GnRH, inibidores de aromatase, moduladores de receptor de progesterona, moduladores de receptor de estrógeno) juntamente com um inibidor de IKK.

25 Segundas ou admnistrações subseqüentes de quantidades terapeuticamente efetivas podem ser efetuadas sob uma dosagem que é a mesma, menor ou maior do que a dose inicial ou anterior administrada à pessoa.

Segundas ou administrações subsequentes podem ser administradas durante, ou antes, da reincidência da endometriose ou dos sintomas relacionados. Os termos "reincidência" ou "reocorrência" são definidos no sentido
5 de abranger o aparecimento de um ou mais sintomas de endometriose.

Em um terceiro aspecto, a invenção refere-se a um método de tratamento de infertilidade relacionado com endometriose em uma mulher, que compreende a
10 administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um inibidor de IKK, independentemente ou em combinação com outras drogas de fertilidade

Em uma concretização, o regime de tratamento sucessivo ou combinado reduz ao mínimo a enfermidade por supressão de células dependentes endócrinas.
15

Um quarto aspecto da presente invenção consiste em uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de IKK, um supressor hormonal (por exemplo, antagonistas de GnRH, agonistas de GnRH, inibidores de
20 aromatase, receptores de moduladores de progesterona, receptores de moduladores de estrogênios) e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Um quinto aspecto da presente invenção consiste no uso de um inibidor de IKK na manufatura de
25 um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de endometriose.

O termo "prevenção", tal como usado neste contexto, deverá ser compreendido como prevenindo, ini-

bindo, aliviando ou revertendo parcialmente ou totalmente um ou mais sintomas ou causa(s) da endometriose.

Um modelo proposto para a progressão de enfermidade endometriótica prognostica o progresso de
5 lesões a partir de lesões inflamatórias benignas suscetíveis a intervenção endócrina para lesões parcialmente ou completamente não-suscetíveis hormonalmente que envolvem caminhos de sobrevivência regularizados, adicionalmente a caminhos inflamatórios.

10 Conseqüentemente, em uma concretização, o inibidor de IKK pode interferir com caminhos de sobrevivência em endometriose.

Um sexto aspecto da invenção refere-se ao uso de um Inibidor de IKK em conjunto com um supressor
15 hormonal (por exemplo, antagonistas de GnRH, agonistas de GnRH, inibidores de aromatase, receptores de moduladores de progesterona, receptores de moduladores de estrógenos) e um carreador farmacologicamente aceitável na manufatura de um medicamento para o tratamento e/ou
20 prevenção de endometriose.

O uso de um inibidor de IKK em conjunto com um supressor hormonal (por exemplo, antagonistas de GnRH, agonistas de GnRH, inibidores de aromatase, receptores de moduladores de progesterona, receptores de
25 moduladores de estrógenos) poderá ser sucessivo ou um uso combinado do inibidor de IKK e do supressor hormonal.

Um sétimo aspecto da invenção refere-se ao

uso de um inibidor de IKK, isoladamente ou em combinação com outras drogas, na manufatura de um medicamento para o tratamento de infertilidade relacionada com endometriose.

5 Um oitavo aspecto da invenção refere-se ao uso de um inibidor de IKK para o tratamento de endometriose.

Em particular, quando se pretende realizar o tratamento ou a cura de infertilidade relacionada com endometriose, poderão ser administradas drogas para o
10 tratamento de infertilidade, por exemplo, gonadotrofin humana coriônica biologicamente ativa (hCG), hormônio de luteinização (LH) ou hormônio estimulador de folículo (FSH), seja ele em uma forma natural altamente purificada ou em uma forma recombinante. Essas moléculas e
15 os métodos para a sua produção foram descritos nos pedidos de patentes européias EP 160.699, EP 211.894 e EP 322.438.

As composições farmacêuticas da presente
20 invenção podem ser administradas por uma variedade de rotas incluindo oral, retal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular e intranasal. As composições para administração oral podem tomar a forma de soluções ou suspensões líquidas a granel, ou de pós a
25 granel. Mais comumente, entretanto, as composições são apresentadas em formas de dosagem unitária para facilitar dosagem exata. O termo "formas de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente distintas adequadas

como dosagens unitárias para pacientes humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um
5 excipiente farmacêutico adequado. Formas de dosagem unitária típicas incluem ampolas ou seringas previamente preenchidas, pré-medidas, das composições líquidas ou pílulas, comprimidos, cápsulas ou assemelhadas, no caso de composições sólidas. Nessas composições, o i-
10 nibidor de IKK é usualmente um componente menor (de cerca de 0,1 até cerca de 50%, em peso, ou preferentemente de cerca de 1 até cerca de 40%, em peso) com o restante sendo vários veículos ou carreadores e auxiliares de processamento de valia para formar a forma de
15 dosagem desejada.

Formas líquidas adequadas para administração oral podem incluir veículos aquosos ou não-aquosos adequados com amortecedores, agentes de suspensão e distribuição, corantes, aromatizantes e outros asseme-
20 lhados.

Formas sólidas podem incluir, por exemplo, qualquer um dos seguintes ingredientes, ou compostos de uma natureza assemelhada: um aglutinante, tal como celulose microcristalina; um excipiente tal como amido ou
25 lactose, um agente de desintegração tal como ácido algínico, Primogel, ou amido de milho; um lubrificante tal como estearato de magnésio; um deslizante, tal como bióxido de silício coloidal; um agente adoçante, tal

como sucrose ou sacarina; ou um agente aromatizante, tal como hortelã-pimenta, salicilato de metil, ou aromatizante de laranja.

As composições injetáveis são tipicamente baseadas em carreadores salinos estéreis injetáveis ou salinos amortecidos por fosfato ou outros injetáveis conhecidos na técnica. Tal como mencionado anteriormente, o inibidor de IKK nessas composições é tipicamente um componente menor, freqüentemente variando entre 0,05 até 10%, em peso, com o restante sendo o carreador injetável e assemelhado.

Os componentes anteriormente descritos para composições administradas oralmente ou composições injetáveis são meramente representativos. Outros materiais bem como técnicas de processamento e semelhantes encontram-se expostos na Parte 5 do *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que fica incorporado neste contexto por referência.

Os compostos desta invenção também podem ser administrados em formas de liberação sustentada ou a partir de sistemas de distribuição de drogas de liberação sustentada. Uma descrição de materiais de liberação sustentada representativos também pode ser encontrada em *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

A definição de "farmaceuticamente aceitável" é entendida como abrangendo qualquer carreador, que não interfira com eficiência da atividade biológica

do ingrediente ativo e que não seja tóxico para o hospedeiro ao qual ele é administrado. Por exemplo, para administração parenteral, o inibidor de IKK pode ser formulado em uma dosagem unitária para injeção em veí-
5 culos tais como solução salina, dextrose, albumina de soro e solução de Ringer.

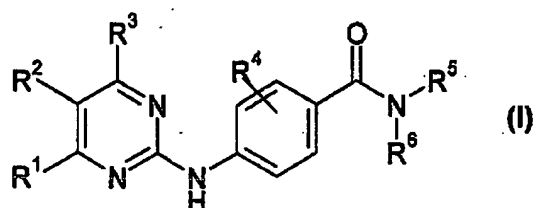
Para administração parenteral (por exemplo, intravenosa, subcutânea, intramuscular), o inibidor de IKKs pode ser formulado como uma solução, sus-
10 pensão, emulsão ou pó liofilizado em associação com um veículo parenteral farmacologicamente aceitável (por exemplo, água, solução salina, dextrose) e aditivos que mantêm a isotonicidade (por exemplo, manitol) ou estabilidade química (por exemplo, preservativos e amortecedores).
15 A formulação é esterilizada por meio de técnicas comumente usadas.

As quantidades terapeuticamente efetivas de um inibidor de IKK serão uma função de muitas variáveis, incluindo o tipo de inibidor, a afinidade do inibidor para IKK, qualquer atividade citotóxica residual
20 exibida pelo inibidor de IKK, a via de administração ou a condição clínica da paciente.

Uma "quantidade terapeuticamente efetiva" é tal que quando administrada, o inibidor de IKK resulta na inibição da atividade biológica de IKK. A dosagem administrada, como doses únicas ou múltiplas, para
25 uma pessoa, será variável na dependência de uma variedade de fatores, incluindo propriedades farmacocinéticas.

cas do inibidor de IKK, a via de administração, condições e características do paciente (sexo, idade, peso corpóreo, saúde, tamanho), extensão de sintomas, tratamentos simultâneos, frequência de tratamento e o efeito
 5 desejado. A ajustagem e a manipulação de faixas de dosagem estabelecidas encontram-se bem dentro da capacidade daqueles versados na técnica, bem como métodos de determinação *in vitro* e *in vivo* da inibição de IKK em uma pessoa.

10 O inibidor de IKKs pode ser um derivado de anilino-pirimidina da Fórmula (I)



Os ditos compostos encontram-se expostos em WO 02/46171 (Signal Pharmaceuticals Inc.), que são
 15 descritos em particular para o tratamento de distúrbios de autoimunização, enfermidades inflamatórias, enfermidades cardiovasculares, enfermidades infecciosas, ataque ou câncer.

Nos ditos compostos de acordo com a Fórmula
 20 la (I), que incluem seus isômeros, pró-drogas e seus sais farmacologicamente aceitáveis, os substituintes são definidos como se segue:

R¹ é seja um aril ou heteroaril opcionalmente substituído com de um a quatro substituintes se-

selecionados independentemente a partir de R^7 ;

R^2 é hidrogênio;

R^3 é seja hidrogênio ou alquila inferior;

R^4 é opcionalmente substituído com de um
 5 a quatro substituintes, em que cada substituinte é o
 mesmo ou diferente e é selecionado independentemente a
 partir do grupo que consiste de halogênio, hidroxila,
 alquila inferior e alcoxila inferior;

R^5 e R^6 são o mesmo ou diferentes e são
 10 selecionados independentemente a partir do grupo que
 consiste de $-R^8$, $-(CH_2)_aC(=O)R^9$, $-(CH_2)_aC(=O)OR^9$, $-(CH_2)_aC(=O)NR^9R^{10}$,
 $-(CH_2)_aC(=O)NR^9(CH_2)_bC(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^9C(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^{11}C(=O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^9R^{10}$,
 $(CH_2)_aOR^9$, $-(CH_2)_aSOcR^9$ ou $-(CH_2)_aSO_2NR^9R^{10}$; e R^5 e R^6 to-
 15 mados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual
 eles estão vinculados para formar um heteróciclo ou
 heteróciclo substituído;

R^7 é em cada ocorrência selecionado inde-
 pendentemente a partir do grupo que consiste de
 20 halogênio, hidroxila, ciano, nitro, carboxila, alqui-
 la, alcoxila, haloalquila, aciloxila, sulfanilalquila,
 sulfinilalquila, sulfonilalquila, hidroxialquila, aril,
 aril substituído, alquilaril, alquilaril substituído,
 heterocicloalquila, heterocicloalquila substituído,
 25 alquileterocicloalquila, alquileterocicloalquila subs-
 tituído, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)NR^8R^9$,
 $C(=O)NR^8OR^9$, $-SOcR^8$, $-SOcNR^8R^9$, $-NR^8SOcR^9$, $-NR^8R^9$,
 $NR^8C(=O)R^9$, $-NR^8C(=O)(CH_2)_bOR^9$, $-NR^8C(=O)(CH_2)_bR^9$, $-$

$O(CH_2)_bNR^8R^9$ e heterocicloalquila substituído ou não-substituído fundido ao fenil substituído ou não-substituído;

R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são o mesmo ou diferentes
 5 e são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, aril, aril substituído, alquilaril, alquilaril substituído, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituído, alquileterociclo-
 10 alquila e alquileterocicloalquila substituído;

ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com o átomos ou átomos aos quais eles estão vinculados para formarem um heteróciclo ou heteróciclo substituído;

a e **b** são o mesmo ou diferentes e são em
 15 cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 ou 4; e **c** é em cada ocorrência 0, 1 ou 2.

Em uma concretização da invenção, R é um de aril ou heteroaril substituído ou não-substituído.
 20 Quando R^I é substituído, ele é substituído com um ou mais substituintes definidos adiante. Preferentemente, quando substituído, R^I é substituído com um halogênio, sulfonil ou sulfonamida.

Em outra concretização da invenção, R^I é
 25 selecionado a partir do grupo que consiste de um aril, furil, benzofuranil, tiofenil, benzotiofenil, quinolinil, pirrolil, indolil, oxazolil, benzoxazolil, imidazolil, benzimidazolil, tiazolil, benzotiazolil, isoxa-

zolil, pirazolil, isotiazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, cinolinil, ftalazinil e quinazolinil substituído ou não-substituído.

Em outra concretização da invenção, R^I é
5 um aril substituído ou não-substituído, preferentemente um fenil substituído ou não-substituído. Quando R^I é um aril substituído, o aril é substituído com um ou mais substituintes definidos adiante.

Preferentemente, quando substituído, R^I é
10 substituído com um halogênio, sulfonil ou sulfonamida.

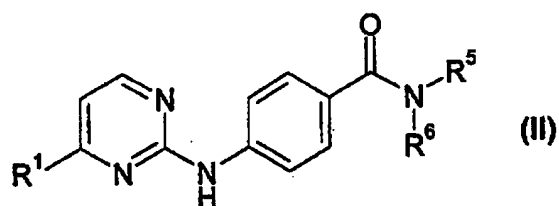
Em outra concretização da invenção, R^5 e R^6 , tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um heteróciclo não aromático que contém nitrogênio, substituído ou não-
15 substituído; preferentemente morfolinil substituído ou não-substituído, tiomorfolinil substituído ou não-substituído, pirrolidinonil substituído ou não-substituído, pirrolidinil substituído ou não-substituído, piperidinil substituído ou não-
20 substituído, homopiperidinil substituído ou não-substituído, piperazinil substituído ou não-substituído, homopiperazinil substituído ou não-substituído, hidantoinil substituído ou não-substituído, tetraidropirindinil substituído ou não-
25 substituído, tetraidropirimidinil substituído ou não-substituído, oxazolidinil substituído ou não-substituído, tiazolidinil substituído ou não-substituído, indolinil substituído ou não-substituído,

isoindolinil substituído ou não-substituído, tetraidroquinolinil substituído ou não-substituído ou tetraidroisoquinolinil substituído ou não-substituído.

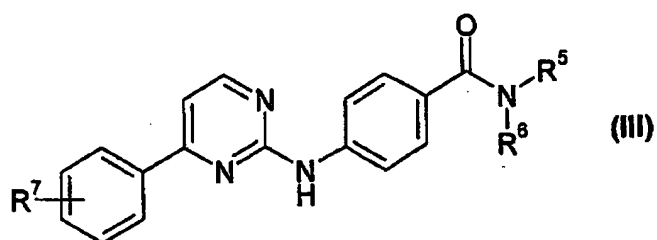
Quando R^5 e R^6 , tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um piperazinil substituído ou não-substituído, um piperadinil substituído ou não-substituído ou um morfolinil substituído ou não-substituído, o piperazinil substituído, piperadinil substituído ou morfolinil substituído é substituído com um ou mais substituintes definidos adiante.

Preferentemente, quando substituídos, o substituinte é alquila, amino, alquilamino, alquiléter, acil, pirrolidinil ou piperidinil.

Em uma concretização da invenção, R^2 , $-R^3$ e R^4 são hidrogênio, e os compostos desta invenção têm a seguinte Fórmula (II):

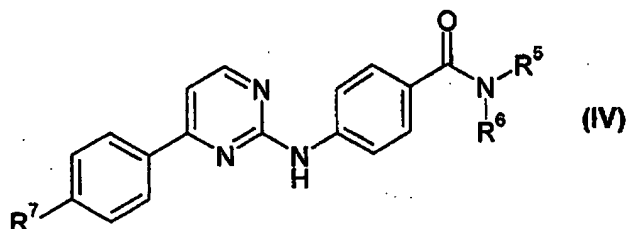


Em uma concretização mais específica da invenção, R^1 é um fenil opcionalmente substituído com R^7 , e que tem a seguinte Fórmula (III):



Ainda em uma outra concretização da invenção, R⁷ isestá na posição *para* do anel de fe-
nil, tal como representado pela seguinte Fórmula

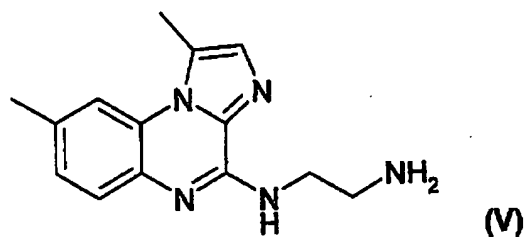
5 (IV):



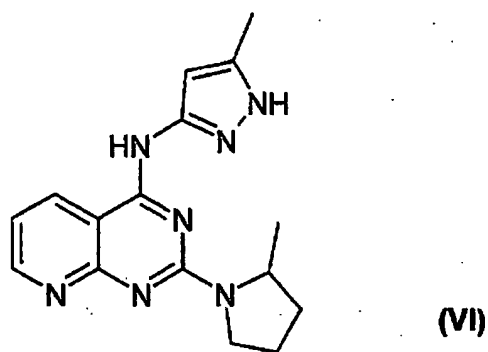
Ainda em outra concretização da invenção,
nos derivativos anilinopirimidina é 1-(4-{4-[4-(4-
cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-benzoil}-
10 piperazin-1-il)-etanona.

As sínteses dos compostos das compounds
of Fórmulae (I)-(IV) encontra-se descrita em detalhe
em WO 02/46171 (Signal Pharmaceuticals Inc.).

Em outra concretização, o inibidor de IKK
15 pode ser um composto tal como ilustrado na Fórmu-
la(V) (Burke et al. (2003)):

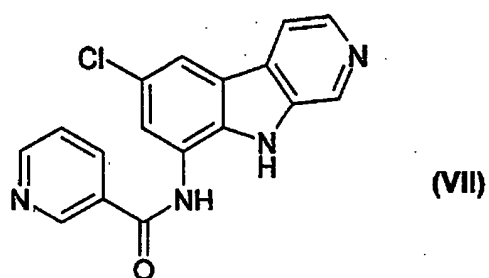


Em uma outra concretização o inibidor de IKK pode ser um composto tal como ilustrado na Fórmula (VI) (Coghlan et al (2003):



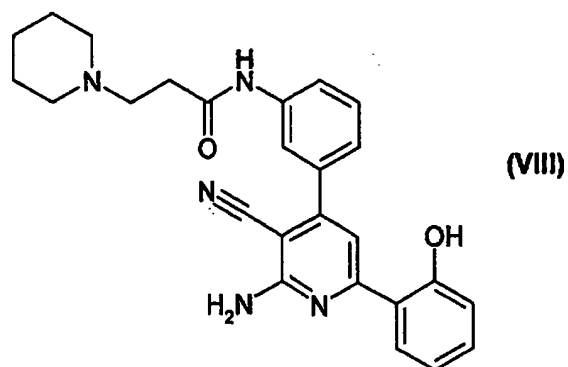
5

Em uma outra concretização o inibidor de IKK pode ser um composto tal como ilustrado na Fórmula (VII) (Hideshima et al. (2002):

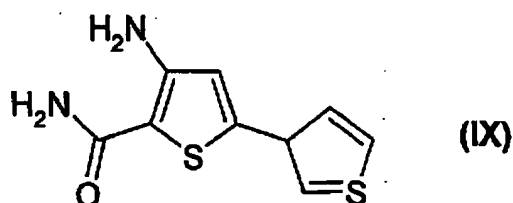


10

Em uma outra concretização o inibidor de IKK pode ser um composto tal como ilustrado na Fórmula (VIII) (WO 02/44153, Bayer):

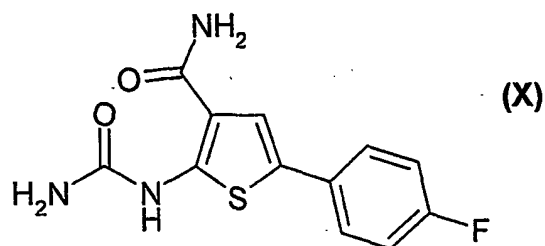


Em uma outra concretização o inibidor de IKK pode ser um composto tal como ilustrado na Fórmula (IX) (Kishore et al. (2003):



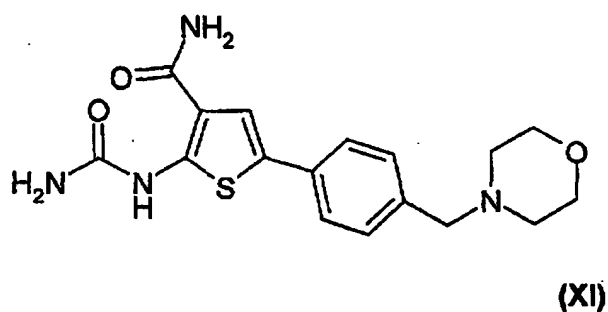
5

Em uma outra concretização o inibidor de IKK pode ser um composto tal como ilustrado na Fórmula (X) (Podolin et al. (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther.):

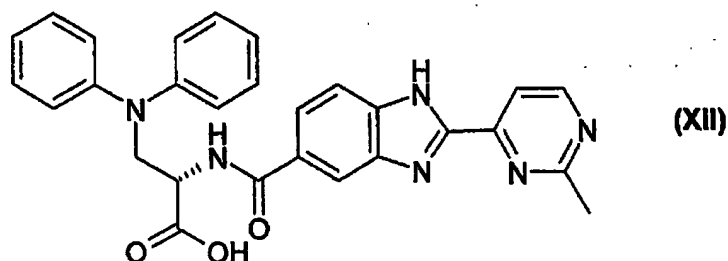


10

Em uma outra concretização o inibidor de IKK pode ser um composto tal como ilustrado na Fórmula (XI) (Baxter ET al. (2004):



Em uma outra concretização o inibidor de IKK pode ser um composto tal como ilustrado na Fórmula (XII) (WO 04/022553, Aventis Pharma);



5

A presente invenção será ilustrada em seguida pelo exemplo, que em hipótese alguma deverá ser considerado limitativo.

Exemplos

10 **Exemplo 1:** Modelos para endometriose

O efeito dos Inibidores de IKK foi avaliado tanto nos modelos *in vitro* quanto *in vivo* da endometriose.

Exemplo 1.1: Secreção de Citoquinas

15

Para os estudos *in vitro*, utilizaram-se células endometrióticas humanas (12Z) (Zeitvogel et al 2001). Estas células segregaram citocinas em resposta a TNFa que foram reportadas anteriormente como sendo elevadas em fluido peritoneal de pacientes endome-

trióticos. Células endometrióticas 12Z foram estimuladas com TNFa durante 24 h e o sobrenadante da cultura foi medido quanto à presença de GMCSF, IL-6 e IL-8. Estas citocinas foram quantificadas por tecnologia

5 Meso Scale Discovery. Esta é uma plataforma de ensaio multiplex, empregando ELISA do tipo sanduíche. Em cada uma das 96 cavidades, pontilharam-se anticorpos para IL-6, IL-8 e GMCSF para medir todas as três citocinas na mesma cavidade. Todas as três citocinas

10 são aumentadas em resposta a diferentes concentrações de TNFa em células 12Z.

Utilizaram-se cinco inibidores de IKKs diferentes para inibir expressão de citocinas. N-(6-Cloro-9H-beta-carbolin-8-il)-nicotinamida (um inibidor

15 da fórmula VII), {4-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-piperazin-1-il-metanona, {4-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona, {4-[4-(4-Cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil} -[4-(2-etoxi-

20 etil)-piperazin-1-il-metanona e 1-(4-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-benzoil-piperazin-1-il}-etanona (todos os inibidores da fórmula I) foram testados. Na presença de uma concentração fixa de TNFa (15 ng/ml), todos os inibidores de IKKs dependentes de

25 dose promoveram o bloqueio da secreção de citocinas. Os inibidores por si mesmos não provocaram qualquer efeito significativo nas citocinas. Desta forma, os inibidores de IKKs são capazes de bloquear secreção de

citoquinas induzida por TNF- α por células endometrióticas humanas. Por bloqueio do caminho de IKK, citocinas inflamatórias associadas com endometriose podem ser inibidas especificamente e deste modo estes inibidores de IKKs são de utilidade para o tratamento de endometriose.

Exemplo 1.2: Modelo de Camundongo Descoberto

Injetou-se tecido endométrio humano em camundongos descobertos ovariectomizados para estabelecer a enfermidade (Bruner-Tran et al 2002). Em resumo, biópsias endométrias obtidas a partir de voluntárias normais ou a partir de pacientes endometrióticas foram cortadas em pequenos pedaços e cultivadas na presença de estradiol durante 24 h. Tecidos tratados foram injetados seja subcutaneamente ou intraperitonealmente em camundongos descobertos ovariectomizados com implante de estradiol. Depois de 2-4 dias da injeção, desenvolveram-se lesões endometrióticas nos animais. Tratamento com ou progesterona ou inibidor de IKK-5 (1-(4-{4-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-benzoil}-piperazin-1-il)-etanona) foi iniciado 10 dias após a injeção de tecido. O composto foi administrado em uma dose de 10mg/kg e 30mg/kg/de animal durante 15 dias. Trabalho anterior utilizando-se este modelo estabeleceu que o tratamento de progesterona impede a progressão da enfermidade, portanto este foi usado como controle. Em seguida à conclusão do tratamento, os animais foram

sacrificados, as lesões desenvolvidas a partir do tecido transplantado encontradas em locais subcutâneos e intraperitoneais, foram medidas (tanto na dimensão quanto em número).

5 A Tabela 1 adiante, ilustra os resultados de estudos realizados em camundongos descobertos. O inibidor de IKK sob uma dose de 10mg/kg e 30mg/kg foi efetivo na regressão da enfermidade estabelecida por 125% e 100% respectivamente, comparado com o tratamento
10 de progesterona. A dimensão media de lesão também foi reduzida em 90% e 75%, respectivamente, pelo tratamento. Estes resultados são significativos, uma vez que o modelo mede o crescimento/regressão de tecido endométrio humano e desta forma tem uma relevância direta
15 para tratamento da enfermidade humana. O tratamento de inibidor de IKK não teve efeito no peso e dimensão uterine dos animais.

Tabela 1: Efeito do inibidor de IKK-5 na regressão de lesões endometrióticas no modelo xenográfico de ca-
20 mundongo descoberto.

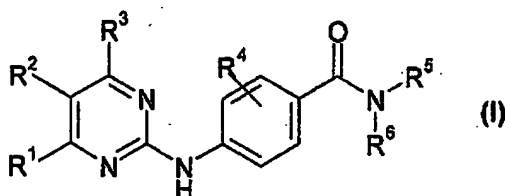
Tratamento	Lesão (% Proges- terona)	Dimensão da lesão
Inibidor de IKK-5 10 mg/kg x 15	Diminuição de 125%	Diminuição de 90%
Inibidor de IKK-5 30 mg/kg x 15	Diminuição de 100%	Diminuição de 75%

Lista de Referência

- Burke *et al.* (2003) J. Biol Chem, 278, 1450-1456
- Coghlan *et al.* (2003) Inflamm. Res. 52, 2-5
- D'Hooghe *et al.* ASRM (2001)
- 5 Dawood *et al.* (1993) Int. J. Gynaecol.Obstet. 40
(Suppl.), 29-42
- Giudice *et al.* (2004) Lancet 364, 1789-99
- Hideshima *et al.* (2002) J- Biol. Chem. 19, 16639-47
- Kishore *et al.* (2003) J. Biol. Chem. 35, 32861-71
- 10 Kyama *et al.* (2003) Reprod Biol Endocrinol.1, 123
- Mercurio *et al.* (1997) (1997) Science 278, 860-866)
- Podolin *et al.* (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther.
- Waller *et al.* (1993) Fertil.Steril. 59, 511-515
- Woronicz *et al.* (1997) Science 278, 866-869
- 15 Zeitvogel *et al.* (2001) Am. J Pathol. 159 1839-52
- EP 160.699
- EP 211.894
- EP 322.438
- WO 02/44153
- 20 WO 02/46171
- WO 04/02255

REIVINDICAÇÕES

1 - Uso de um inibidor IKK, **caracterizado** por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de endometriose em um indivíduo, em que o dito
 5 inibidor de IKK é um composto de acordo com a fórmula (I):



10

bem como os isômeros, pró-drogas e seus sais farmacologicamente aceitáveis e seus derivados farmacologicamente ativos, em que:

15 R^1 é ou aril ou heteroaril opcionalmente substituído com um de quatro substituintes selecionados independentemente a partir de R^7 ;

R^2 é hidrogênio;

R^3 é ou hidrogênio ou alquila inferior;

20 R^4 é um a quatro substituintes opcionais, em que cada substituinte é o mesmo ou diferente e é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, hidroxila, alquila inferior e alcoxila inferior;

25 R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes e são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de $-R^8$, $-(CH_2)_aC(=O)R^9$, $-(CH_2)_aC(=O)OR^9$, $-(CH_2)_aC(=O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_aC(=O)NR^9(CH_2)_bC(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^9C(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^{11}C(=O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^9R^{10}$,

$(\text{CH}_2)_a\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_c\text{R}^9$ e $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um heterociclo opcionalmente substituído;

5 R^7 é em cada ocorrência selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, hidroxila, ciano, nitro, carboxila, alquila, alcoxila, haloalquila, aciloxila, sulfanilalquila, sulfinilalquila, sulfonilalquila, hidroxialquila, aril, aril substituído, 10 alquilaril, alquilaril substituído, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituído, alquileterocicloalquila, alquileterocicloalquila substituído, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{OR}^9$, $-\text{SO}_c\text{R}^8$, $-\text{SO}_c\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_c\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{OR}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{R}^9$, - 15 $\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{NR}^8\text{R}^9$ e heterocicloalquila fundida ao fenil;

R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são os mesmos ou diferentes e são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, alquilaril, 20 alquilaril substituído, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituído, alquileterocicloalquila e alquileterocicloalquila substituído;

ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com um átomos ou átomos aos quais eles estão vinculados para formarem um 25 heterociclo opcionalmente substituído;

a e **b** são os mesmos ou diferentes e são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 ou 4; e

c é em cada ocorrência 0, 1 ou 2.

2 - Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o dito medicamento é para administração em combinação com um supressor hormonal.

3 - Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de o dito supressor hormonal ser selecionado a partir do grupo que consiste de um antagonista de GnRH, agonista de GnRH, inibidor de aromatase, modulador de receptor de progesterona e um modulador de receptor de estrogênio.

4 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o dito inibidor de IKK é administrado isoladamente ou em combinação com drogas para o tratamento de infertilidade relacionada com endometriose.

5 - Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ e R⁶, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles vinculados formam um heterociclo não-aromático que contém nitrogênio opcionalmente substituído.

6 - Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que o heterociclo não-aromático que contém nitrogênio é selecionado a partir do grupo que consiste de morfolinil, tiomorfolinil, pirrolidinonil, pirrolidinil, piperidinil, homopiperidinil, piperazinil, homopiperazinil, hidantoinil, tetraidropirindinil, tetraidropirimidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, indolinil, isoindolinil, tetraidroquinolinil e tetraidroisoquinolinil.

7 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é ou aril ou heteroaril.

8 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste de aril, furil, benzofuranil, tiofenil, benzotiofenil, quinolinil, pirrolil, indolil, oxazolil, benzoxazolil, imidazolil, benzimidazolil, tiazolil, benzotiazolil, isoxazolil, pirazolil, isotiazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, cinolinil, ftalazinil e quinazolinil.

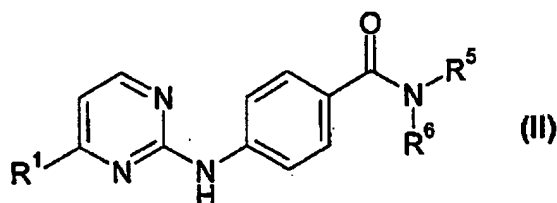
9 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é fenil.

10 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, **caracterizado** pelo fato de que o heterociclo que contém nitrogênio é piperazinil.

11 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, **caracterizado** pelo fato de que o heterociclo que contém nitrogênio é piperidinil.

12 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, **caracterizado** pelo fato de que o heterociclo que contém nitrogênio é morfolinil.

13 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o ditto inibidor de IKK é um composto de acordo com a Fórmula (II):



bem como os seus isômeros, pró-drogas e sais farmacêuticamente aceitáveis e seus derivados farmacêuticamente ativos, em que:

R^1 é ou um aril ou heteroaril opcionalmente substituído com de um a quatro substituintes selecionados independentemente a partir de R^7 ;

R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes e são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de $-R^8$, $-(CH_2)_aC(=O)R^9$, $-(CH_2)_aC(=O)OR^9$, $-(CH_2)_aC(=O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_aC(=O)NR^9(CH_2)_bC(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^9C(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^{11}C(=O)NR^9R^{10}$, $(CH_2)_aNR^9R^{10}$, $(CH_2)_aOR^9$, $-(CH_2)_aSO_cR^9$ e $-(CH_2)_aSO_2NR^9R^{10}$;

ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R^7 é em cada ocorrência selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, hidroxila, ciano, nitro, carboxila, alquila, alcoxila, haloalquila, aciloxila, sulfanilalquila, sulfinilalquila, sulfonilalquila, hidroxialquila, aril, aril substituído, alquilaril, alquilaril substituído, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituído, alquileterocicloalquila, alquileterocicloalquila substituído, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8OR^9$, $-SO_cR^8$, $-SO_cNR^8R^9$, $-NR^8SO_cR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(=O)R^9$, $-NR^8C(=O)(CH_2)_bOR^9$, $-NR^8C(=O)(CH_2)_bR^9$, $O(CH_2)_bNR^8R^9$ e heterocicloalquila fundido ao fenil;

R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são os mesmos ou diferentes e são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila

substituído, aril, aril substituído, alquilaril, alquilaril substituído, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituído, alquileterocicloalquila e alquileterocicloalquila substituído;

5 ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com o átomo ou átomos aos quais eles estão vinculados formam um heterociclo substituído;

a e **b** são os mesmos ou diferentes e são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 e 4; e

c é em cada ocorrência 0, 1 ou 2.

14 - Uso, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que R^5 e R^6 , tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um heterociclo não-aromático que contém nitrogênio

15 opcionalmente substituído.

15 - Uso, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que o heterociclo não-aromático que contém nitrogênio é selecionado a partir do grupo que

20 consiste de morfolinil, tiomorfolinil, pirrolidinonil, pirrolidinil, piperidinil, homopiperidinil, piperazinil, homopiperazinil, hidantoinil, tetraidropirindinil, tetraidropirimidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, indolinil, isoindolinil, tetraidroquinolinil e

25 tetraidroisoquinolinil.

16 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, **caracterizado** pelo fato de que R^1 é ou aril ou heteroaril.

17 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de aril, furil, benzofuranil, tiofenil, benzotiofenil, quinolinil, pirrolil, indolil, oxazolil, benzoxazolil, imidazolil, benzimidazolil, tiazolil, benzotiazolil, isoxazolil, pirazolil, isotiazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, cinolinil, ftalazinil e quinazolinil.

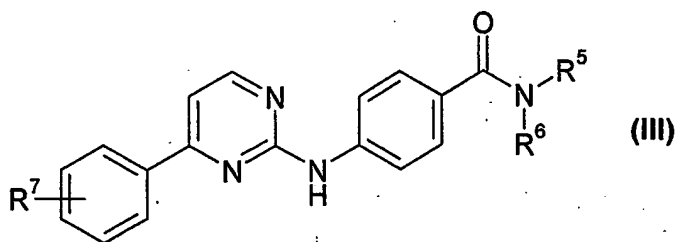
10 18 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 17, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é fenil.

15 19 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 18, **caracterizado** pelo fato de que o heterociclo que contém nitrogênio é piperazinil.

20 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 18, **caracterizado** pelo fato de que o heterociclo que contém nitrogênio é piperidinil.

20 21 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 18, **caracterizado** pelo fato de que o heterociclo que contém nitrogênio é morfolinil.

22 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o dito inibidor de IKK é um composto de acordo com a fórmula (III):



assim como seus isômeros, pró-drogas e sais farmacêuticamente aceitáveis e farmacêuticamente ativos derivados deste, onde

5 R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes e são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de $-R^8$, $-(CH_2)_aC(=O)R^9$, $-(CH_2)_aC(=O)OR^9$, $-(CH_2)_aC(=O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_aC(=O)NR^9(CH_2)_bC(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^9C(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^{11}C(=O)NR^9R^{10}$, $(CH_2)_aNR^9R^{10}$, $(CH_2)_aOR^9$, $-(CH_2)_aSO_cR^9$ e $-(CH_2)_aSO_2NR^9R^{10}$;

10 ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R^7 é em cada ocorrência selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, hidroxila, 15 ciano, nitro, carboxila, alquila, alcoxila, haloalquila, aciloxila, sulfanilalquila, sulfinilalquila, sulfonilalquila, hidroxialquila, aril, aril substituído, alquilaril, alquilaril substituído, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituído, alquileterocicloalquila, 20 alquileterocicloalquila substituído, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8OR^9$, $-SO_cR^8$, $-SO_cNR^8R^9$, $-NR^8SO_cR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(=O)R^9$, $-NR^8C(=O)(CH_2)_bOR^9$, $-NR^8C(=O)(CH_2)_bR^9$, $-O(CH_2)_bNR^8R^9$ e heterocicloalquila fundido ao fenil;

25 R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são os mesmos ou diferentes e são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, aril, aril substituído, alquilaril, alquilaril substituído, heterocicloalquila,

heterocicloalquila substituído, alquileterocicloalquila e alquileterocicloalquila substituído;

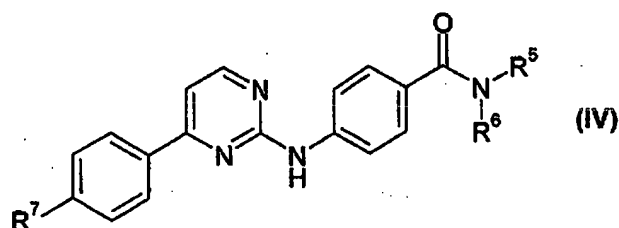
ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com o átomo ou átomos aos quais eles estão vinculados formam um heterociclo substituído;

a e **b** são os mesmos ou diferentes e são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 e 4; e

c é em cada ocorrência 0, 1 ou 2.

23 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o dito inibidor de IKK é um composto de acordo com a Fórmula (IV):

15



assim como seus isômeros, pró-drogas e sais farmaceuticamente aceitáveis e farmaceuticamente ativos derivados deste, onde

R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes e são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de $-R^8$, $-(CH_2)_aC(=O)R^9$, $-(CH_2)_aC(=O)OR^9$, $-(CH_2)_aC(=O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_aC(=O)NR^9(CH_2)_bC(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^9C(=O)R^{10}$, $-(CH_2)_aNR^{11}C(=O)NR^9R^{10}$, $(CH_2)_aNR^9R^{10}$, $(CH_2)_aOR^9$, $-(CH_2)_aSO_cR^9$ e $-(CH_2)_aSO_2NR^9R^{10}$;

ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um heterociclo ou heterociclo substituído;

R^7 é em cada ocorrência selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, hidroxila, ciano, nitro, carboxila, alquila, alcoxila, haloalquila, aciloxila, sulfanilalquila, sulfinilalquila, sulfonilalquila, hidroxialquila, aril, aril substituído, alquilaril, alquilaril substituído, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituído, alquileterocicloalquila, alquileterocicloalquila substituído, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8OR^9$, $-SOcR^8$, $-SOcNR^8R^9$, $-NR^8SOcR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(=O)R^9$, $-NR^8C(=O)(CH_2)_bOR^9$, $-NR^8C(=O)(CH_2)_bR^9$, $-O(CH_2)_bNR^8R^9$ e heterocicloalquila fundido ao fenil;

R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são os mesmos ou diferentes e são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquila substituído, aril, aril substituído, alquilaril, alquilaril substituído, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituído, alquileterocicloalquila e alquileterocicloalquila substituído;

ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com o átomo ou átomos aos quais eles estão vinculados formam um heterociclo substituído;

a e b são os mesmos ou diferentes e são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 e 4; e

c é em cada ocorrência 0, 1 ou 2.

24 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de IKK é 1-(4-{4-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-benzoil}-piperazin-1-il)-etanona.

RESUMOUSO DE UM INIBIDOR IKK NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA
O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENDOMETRIOSE EM UM INDIVÍDUO

Refere-se a presente invenção ao uso de um
5 inibidor IKK na fabricação de um medicamento para o
tratamento e/ou prevenção de endometriose que compreende
administrar um inibidor de IKK. O inibidor de IKK também
pode ser administrado combinado com um supressor hormonal.
A invenção refere-se ainda ao tratamento de infertilidade
10 relacionada com endometriose.