



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

(21) **PI0710004-3 A2**

(22) Data de Depósito: 11/04/2007
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



★ B R P I 0 7 1 0 0 4 A 2 ★

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/44 2006.01
C07D 215/04 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE TIAZOLIDINADIONA COMO INIBIDORES DE P13 QUINASE**

(30) Prioridade Unionista: 11/04/2006 US 60/791.134

(73) Titular(es): Smithkline Beecham Corporation

(72) Inventor(es): Michael Gerard Darcy, Nicholas D. Adams, Stanley J. Schmidt, Steven David Knight

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2007066359 de 11/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/136940 de 29/11/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE TIAZOLIDINADIONA COMO INIBIDORES DE P13 QUINASE É inventado um método de inibição da atividade! função de P13 quinases utilizando derivados de tiazolidinadiona. É também inventado um método para o tratamento de um ou mais estados de doença escolhidos de: distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaquetas, câncer, motilidade de esperma, rejeição de transplante, rejeição de enxerto e danos no pulmão, através da administração de derivados de tiazolidinadiona.



"DERIVADOS DE TIAZOLIDINADIONA COMO INIBIDORES DE P13 QUINASE"

Campo da invenção

Esta invenção refere-se ao uso de derivados de tiazolidina-
diona para a modulação, principalmente a inibição da atividade ou função da família de fosfoinositídeo 3' OH
5 quinase (daqui por diante, P13 quinases), adequadamente P13K α , P13K δ , P13K β , e/ou
P13K γ . Adequadamente, a invenção atual refere-se ao uso de tiazolidinadionas no trata-
mento de um ou mais estados de doença escolhidos de: distúrbios autoimunes, doenças
inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pan-
creatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaquetas, câncer, moti-
10 lidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição a enxerto e danos no pulmão.

Antecedentes da invenção

Membranas celulares representam um grande acúmulo de mensageiros secundá-
rios que podem ser listados em uma variedade de rotas de sinalização de transdução. Com
relação à função e regulação de enzimas efectoras em rotas de sinalização de fosfolipídeos,
15 estas enzimas geram mensageiros secundários de coleções de fosfolipídeos da membrana
(quinases P13 classe I (por exemplo P13 α)) que são enzimas quinase de dupla especifici-
dade, significando que elas apresentam ambos: quinase de lipídios (fosforilação de fosfoino-
sitídeos) assim como a atividade da quinase de proteína, que mostraram ser capazes da
fosforilação de proteína como substrato, incluindo a auto-fosforilação como mecanismo re-
20 gulatório intramolecular. Estas enzimas de sinalização de fosfolipídeos são ativadas em res-
posta a uma variedade de sinais extracelulares, tais como fatores de crescimento, mitoge-
nes, integrinos (interações célula-célula) hormônios, citocinas, vírus e neurotransmissores,
tais como descrito no esquema A apresentado aqui posteriormente e também através da
regulação intracelular por outras moléculas de sinalização (comunicação cruzada, onde o
25 sinal original pode ativar algumas rotas paralelas que em uma segunda etapa transmitem
sinais para as P13Ks através de eventos de sinalização intracelular) tais como, por exemplo,
GTPases pequenas, quinases ou fosfatases. A regulação intracelular também pode ocorrer
como resultado da expressão aberrante ou falta de expressão de oncogenos celulares e
supressores de tumor. As rotas de sinalização intracelular do fosfolipídeo inositol fosfoinosi-
30 tídeos) começam com a ativação de moléculas de sinalização (ligandos extracelulares, es-
tímulos, dimerização receptora, transativação através de receptor heterólogo (por exemplo,
tirosina quinase receptora) o recrutamento e a ativação de P13K incluindo o envolvimento
da proteína G ligada ao receptor de transmembrana integrado na membrana do plasma.

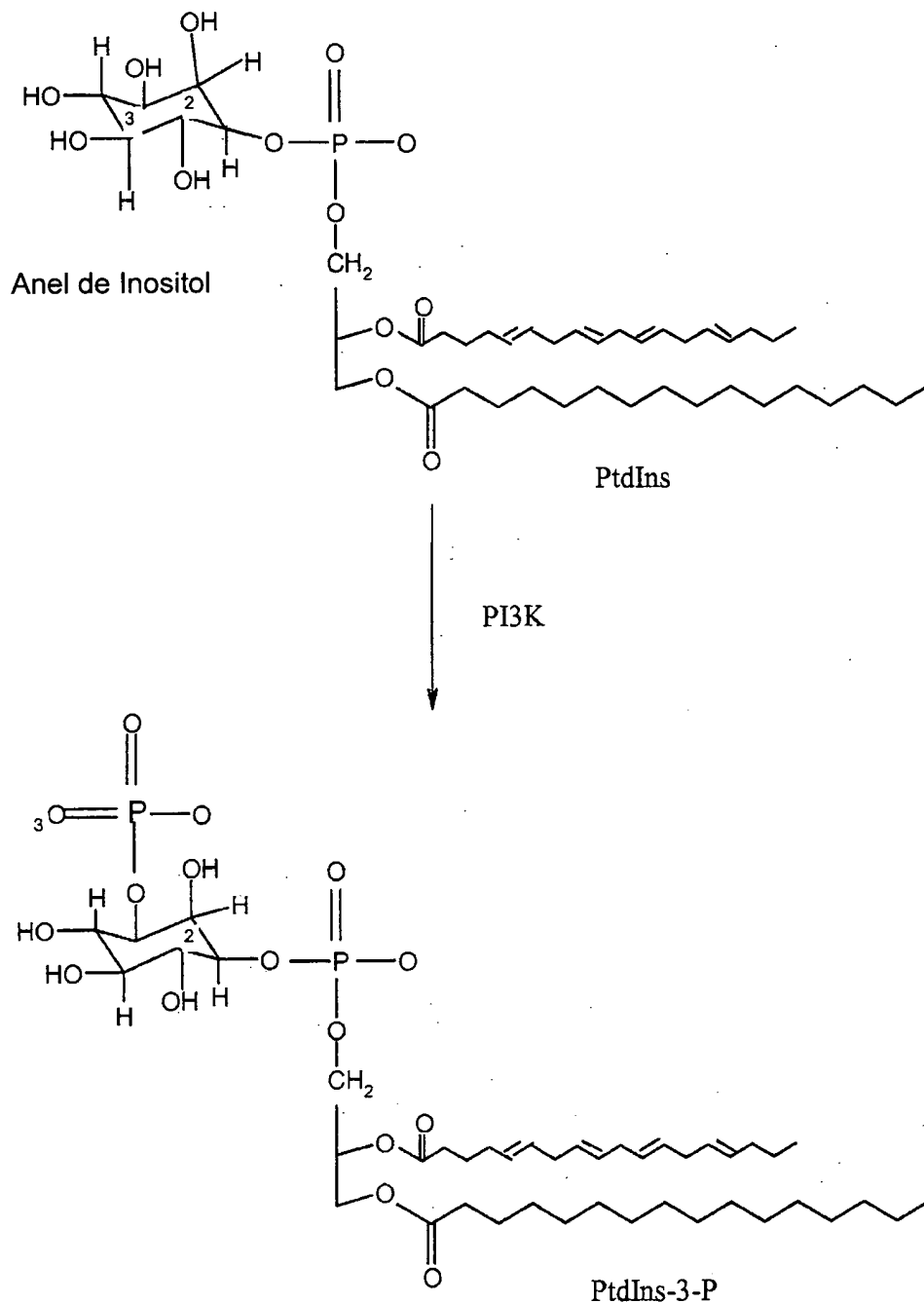
P13K converte os fosfolipídeos de membrana PI (4,5)P₂ em PI (3,4,5)P₃ que funcio-
35 na como um segundo mensageiro. PI e PI(4)P são também substratos de P13K e podem ser
fosforilados e convertidos em P13P e PI(3,4)P₂, respectivamente. Além disso, estes fosfoi-
nositídeos podem ser convertidos em outros fosfoinositídeos através de fosfatases 5'-

específicas e 3'-específicas, e assim sendo, a atividade enzimática P13K resulta diretamente ou indiretamente na geração de dois sub-tipos de fosfoinosítídeo que funcionam como segundos mensageiros em rotas de transdução de sinal intracelular (Trends Biochem. Sci. 22(7) p. 267 - 72 (1997) por Vanhaesebroeck et al.; Chem. Rev. 101 (8) p. 2365 - 80 (2001) por Leslie et al (2001); Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17p, 615 - 75 (2001) por Katso et al. and Cell. Mol. Life Sci. 59 (5) p. 761 - 79 (2002) por Toker et al.). Isoformas múltiplas de P13K categorizadas pelas suas subunidades catalíticas, a sua regulação pelas subunidades regulatórias correspondentes, padrões de expressão e funções específicas de sinalização (p110 α , β , δ e γ) executam esta reação enzimática (Exp. Cell. Res. 25(1) p. 239 - 54 (1999) por Vanhaesebroeck and Katso et al., 2001, acima).

As isoformas p110 α e β muito proximamente relacionadas são expressadas ubiquamente, enquanto as δ e γ são mais especificamente expressadas no sistema de células hematopoiéticas, células macias dos músculos, miócitos e células endoteliais (Trends Biochem. Sci 22(7) p. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck et al.). A sua expressão poderá também ser regulada de uma forma induzível dependendo do tipo e do estímulo de tecido celular, assim como do contexto da doença. A inducibilidade de expressão da proteína inclui a síntese da proteína, assim como a estabilização da proteína, que em parte é regulada pela associação de subunidades regulatórias.

Até agora, foram identificadas oito P13Ks de mamíferos, divididas em três classes principais (I, II, e III) com base na homologia seqüencial, estrutura, parceiros de aglutinação, modo de ativação, e preferência de substrato. In vitro, as P13Ks classe I podem fosforilar o fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (P14P), e o fosfatidilinositol-4,5- bisfosfato (PI (4,5)P₂) para produzir fosfatidilinositol-3- fosfato (P13P), fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PI(3,4)P₂, e fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PI(3,4,5)P₃, respectivamente. O fosforilato PI de P13Ks Classe II e o fosfatidilinositol-4-fosfato. As P13Ks Classe III podem fosforilar somente o PI (Vanhaesebroeck et al., 1997, acima; Vanhaesebroeck et al., 1999, acima, e Leslie et al, 2001, acima)

Esquema A: Conversão de PI (4,5)P₂ em PIP₃



- Conforme ilustrado no esquema A acima, os fosfoinositídeo 3-quinases (P13Ks) fosforilam a hidroxila do terceiro carbono do anel de inositol. A fosforilação de fosfoinositídeos que gera Ptdins em 3,4,5-trisfosfato (Ptdins(3,4,5)P₃, Ptdins(3,4)P₂ e Ptdins(3)P produz
- 5 segundos mensageiros para uma variedade de rotas de transdução de sinal, incluindo aquelas essenciais para a proliferação de células, diferenciação de células, crescimento de células, tamanho de células, sobrevivência de células, apoptose, adesão, motilidade da célula, migração da célula, quimiotaxia, invasão, rearranjo citoesquelético, alterações na forma da célula, tráfico de vesícula e rota metabólica (Katso et al., 2001, acima e Mol. Med. Today

6(9) p. 347 - 57 (2000) por Stein). Os receptores acoplados à proteína G mediam a ativação dos fosfoinosítídeos 3'OH-quinase através das pequenas GTPases, tais como G $\beta\gamma$ e Ras, e em consequência, a sinalização de P13K tem uma função central no estabelecimento e coordenação da polaridade da célula e na organização dinâmica do citoesqueleto - que em conjunto produz a força acionadora que faz com que as células se movimentem. A quimiotaxia - movimento direcionado de células na direção de um gradiente de concentração de atraentes químicos, também chamados de quimioquinas, é envolvida em várias doenças importantes, tais como inflamação/auto-imunidade, neurodegeneração, angiogênese, invasão/metástase e cura de ferimentos (Immunol. Today 21 (6) p. 260 - 4 (2000) por Wyman et al.; Science 287 (5455) p. 1049 - 53 (2000) por Hirsch et al.; FASEB J. 15(11) p. 2019 - 21 (2001) por Hirsch et al. and Nat. Immunol. 2(2) p. 108 - 15 (2001) por Gerard et al.).

Avanços recentes utilizando-se estratégias genéticas e ferramentas farmacológicas produziram informações sobre as rotas de sinalização molecular que mediam a quimiotaxia em resposta aos receptores P13-quinase acoplados à proteína G ativada pelo quimioatraente, responsável para gerar estes produtos de sinalização fosforilados, foram originalmente identificadas como uma atividade associada com onco- proteínas virais e tirosina quinases receptoras de fator de crescimento que fosforilam o fosfatidilinositol (PI) e seus derivados fosforilados na hidroxila 3' do anel de inositol (Panayotou et al., Trends Cell Biol. 2 p. 358 - 60 (1992)). No entanto, estudos bioquímicos mais recentes revelaram que, as quinases P13 classe I (por exemplo a isoforma P13K γ classe IB) são enzimas quinases duplamente específicas, verificando que elas fornecem ambos: o lipídio quinase (fosforilação de fosfoinosítídeos) assim como a atividade da proteína quinase, que mostrou ser capaz de fosforilar outras proteínas como substratos, incluindo a auto-fosforilação como o mecanismo regulatório intramolecular.

A ativação da P13 quinase, acredita-se portanto que esteja envolvida em uma faixa de respostas celulares, incluindo o crescimento da célula, a diferenciação e a apoptose (Parker et al., Current Biology, 5 p. 577 - 99 (1995); Yao et al., Science, 267 p. 2003 -05 (1995)). A P13-quinase parece estar envolvida em uma quantidade de aspectos da ativação de leucócitos. A atividade da P13 quinase associada com p85 mostrou estar fisicamente associada com o domínio citoplásmico de CD28, que é uma molécula costimulatória importante para a ativação das células T em resposta a antígenos (Pages et al., Nature, 369 p. 327 - 29 (1994); Rudd, Immunity 4 p. 527 - 34 (1996)). A ativação das células T através de CD28 reduz o limite mínimo para a ativação através de antígeno e aumenta a magnitude e a duração da resposta proliferativa. Estes efeitos são ligados a aumentos na transcrição de uma quantidade de genes, incluindo interleuquim-2 (IL2), um fator de crescimento importante de célula T (Fraser et al., Science 251 p. 313 - 16 (1991)). A mutação de CD28 de tal forma que ele possa interagir por mais tempo com a P13 quinase leva a uma falha em iniciar

a produção de IL2, sugerindo um papel crítico para a P13 quinase na ativação da célula T. P13K γ foi identificada como um mediador da regulação dependente de G $\beta\gamma$ da atividade de JNK, e G $\beta\gamma$ são subunidades das proteínas G heterotriméricas (Lopez-Illasaca et al., J. Biol. Chem. 273 (5) p. 2505-8 (1998)). Os processos celulares nos quais P13K tem uma função

5 essencial incluem a supressão de apoptose, a reorganização do esqueleto de actina, o crescimento do miócito cardíaco, a estimulação da sintase de glicogênio pela insulina, a iniciação de neutrófilos mediados por TNF α e a geração de superóxido, e a migração de leucócito e a adesão a células endoteliais.

Recentemente, (Laffargue et al., Immunity 16 (3) p. 441 - 51 (2002)) foi descrito

10 que o P13K γ libera sinais inflamatórios através de vários receptores acoplados a G(i) e a sua função central a mastócito, estímulo no contexto de leucócitos, imunologia, inclui, por exemplo, citocinas, quimioquinas, adenosinas, anticorpos, integrinas, fatores de agregação, fatores de crescimento, e vírus ou hormônios (J. Cell. Sci. 114 (Pt 16) p. 2903-10 (2001) por Lawlor et al.; Laffargue et al., 2002, acima e Curr. Opin Cell Biol. 14 (2) p. 203

15 - 13 (2002) por Stephens et al.).

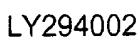
Inibidores específicos contra membros individuais de uma família de enzimas produzem ferramentas não valiosas para decifrar as funções de cada enzima. Dois compostos, LY294002 e wortmannin (conforme aqui posteriormente), têm sido amplamente utilizados como inibidores de P13-quinase. Estes compostos são inibidores não específicos de

20 P13K, porque eles não fazem distinção entre os quatro membros das P13-quinases classe I. Por exemplo, os valores de IC₅₀ de wortmannin contra cada uma das várias P13-quinases classes I estão na faixa de 1- 10 nM. Da mesma forma, os valores IC₅₀ para PY 294002 contra cada uma destas P13-quinases é em torno de 15 - 20 μ M (Fruman et al., Ann. Rev. Biochem., 67, p. 481 - 507 (1998)), também 5-10 μ M sobre a proteína quinase CK2 e alguma

25 atividade inibitória sobre as fosfolipases. Wortmannin é um metabolito fungal que inibe irreversivelmente a atividade de P13K através da ligação covalente com o domínio catalítico desta enzima. A inibição da atividade de P13K pelo wortmannin elimina a resposta celular subsequente ao fator extracelular. Por exemplo, os neutrófilos respondem à quimioquina fMet-Leu-Phe (fMLP) através do estímulo da P13K e da síntese de Ptdins (3, 4, 5)P₃. Esta

30 síntese se correlaciona com a ativação da explosão dos respiradores envolvida na destruição dos neutrófilos de microorganismos de invasão. O tratamento dos neutrófilos com wortmannin evita a resposta à explosão respiratória induzida pelo fMLP (Thelen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91 , p. 4960-64 (1994)). Na realidade, estas experiências com wortmannin, assim como outras evidências da experiência, mostram que a atividade do P13K nas células

35 da linhagem hematopoiética, especialmente neutrófilos, monócitos, e outros tipos de leucócitos, é envolvida em muitas das respostas imunes diferentes da memória e associadas com inflamação aguda e crônica.



5

10

15

20

25

expressão de p110 δ é mais restrita a populações de leucócitos e algumas células epiteliais. Ao contrário, a enzima única da classe Ib consiste de uma subunidade catalítica p110 γ que interage com uma subunidade regulatória p101. Além disso, a enzima da classe Ib é ativada em resposta aos sistemas de receptor acoplado na proteína G (GPCR) e a sua expressão
5 parece ser limitada a leucócitos.

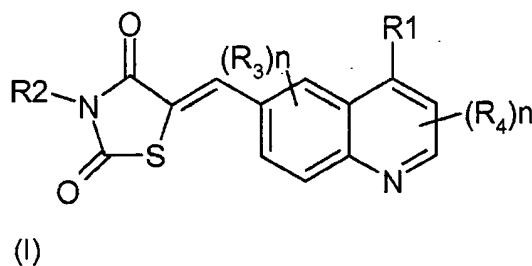
Existe agora uma evidência considerável indicando que as enzimas P13K classe Ia contribuem para a tumorigenese em uma ampla variedade de cânceres humanos, diretamente ou indiretamente (Vivanco and Sawyers, *Nature Reviews Cancer.*, 2002, 2, 489 - 501). Por exemplo, a subunidade p110 α é amplificada em algum dos tumores como aqueles
10 do ovário (Shayesteh, et al., *Nature Genetics*, 1999, 21: 99 - 102) e cervix (Ma et al., *Oncogene*, 2000, 19: 2739 - 2744). Mais recentemente, a ativação de mutações dentro de p110 α (gene PK13CA) foi associada com vários outros tumores, como aqueles do cólon e dos seios e pulmões (Samuels, et al., *Science*, 2004, 304, 554). As mutações relacionadas com tumores em p85 α também foram identificadas em cânceres, tais como aqueles do ovário e do
15 cólon (Philip et al., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426 - 7429). Além dos efeitos diretos, acredita-se que a ativação de P13K classe Ia contribui para eventos tumorigênicos que ocorrem a montante em rotas de sinalização, por exemplo, por intermédio de ativação dependente de ligando ou independente de ligando de tirosinas quinases receptoras, GPCR ou integrinas (Vara et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193 - 204). Exemplos de tais rotas de
20 sinalização a montante incluem a superexpressão da tirosina quinase receptora Erb2 em uma variedade de tumores, levando à ativação de rotas mediadas por P13K (Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102- 6114) e à superexpressão da oncogene RAS (Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544 - 548). Além disso, as P13Ks classe Ia contribuem indiretamente para a tumorigenese causada pelos vários eventos de sinalização a jusante. Por exemplo, a
25 perda de função da fosfatase supressora de tumor PTEN que catalisa a conversão de PI(3,4,5)P3 de volta para PI(4,5)P2 é associada com uma faixa muito ampla de tumores, através da desregulação da produção mediada por P13K de PI (3,4,5)P3 (Simpson and Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29 - 41). Além disso, acredita-se que o aumento dos efeitos dos outros eventos de sinalização mediados por P13K contribua para uma variedade de
30 cânceres, por exemplo, pela ativação de AKT (Nicholson and Andeson, *Cellular Signaling*, 2002, 14, 381 - 395).

Além da função de mediar a sinalização proliferativa de sobrevivência nas células de tumores, existe também uma boa evidência de que as enzimas P13K classe Ia também contribuem para a tumorigenese através da sua função em células estromais associadas a
35 tumor. Por exemplo, a sinalização de P13K é conhecida como tendo um papel importante na mediação de eventos angiogênicos nas células endoteliais em resposta a fatores pro-angiogênicos, tais como VEGF (Abid et al., *Arterioscler, Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294 -

300). Como as enzimas P13K classe I são também envolvidas em motilidade e migração (Sawyer, Expert Opinion Investing. Drugs, 2004, 13, 1-19), prevê-se que os inibidores de P13K produzam um benefício terapêutico através da inibição da invasão e metástase de células de tumor.

5 Sumário da invenção

Esta invenção refere-se a compostos novos da fórmula (I):



na qual

R1 é heteroarila ou heteroarila substituído;

R2 é escolhido de: hidrogênio, alquila C1-C6, alquila C1-C6 substituído, -COOH, arila, arila substituído, arilalquila, arilalquila substituído;

cada R3 e R4 é escolhido independentemente de: hidrogênio, halogênio, acila, amino, amino substituído, alquila C1-6, alquila C1-6 substituído, cicloalquila C3-7, cicloalquila C3-7 substituído, heterocicloalquila C3-7, heterocicloalquila substituído C3-7, alquilcarboxila, aminoalquila, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, arilalquila, arilalquila substituído, arilcicloalquila, arilcicloalquila substituído, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituído, ciano, hidroxila, alcoxila, nitro, aciloxila, e ariloxila;

n é 0-2 ;

e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmacologicamente aceitável.

Esta invenção também se refere a um método para o tratamento de câncer, que é composto da administração a um indivíduo necessitando do mesmo de uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I).

Esta invenção também se refere a um método para o tratamento de um ou mais estados de doença escolhidos de: distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaquetas, motilidade de espermatozoides, rejeição a transplante, rejeição a enxertos e danos nos pulmões, que é composto da administração a um indivíduo necessitando da mesma de uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I).

São incluídos na invenção atual métodos de administração simultânea dos compos-

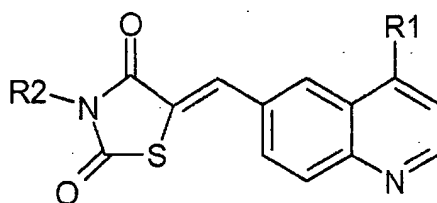
tos de inibição da P13 quinase atual com outros ingredientes ativos.

Descrição detalhada da invenção

Os compostos atuais da fórmula (I) inibem uma ou mais quinases P13.

Adequadamente, os compostos da fórmula (I) inibem uma ou mais P13 quinases
5 escolhidas de P13 α , P13 δ , P13 β e P13 γ .

Adequadamente entre os compostos da formula (I) que são ativos como inibidores da atividade da P13 quinase são aqueles tendo a fórmula (II):



II

na qual

R1 é heteroarila ou heteroarila substituído;

10 R2 é escolhido de: hidrogênio, alquila C1-6, alquila C1-6 substituído, -COOH, arila, arila substituído, arilalquila, arilalquila substituído; e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável.

Adequadamente, a invenção atual inclui compostos da fórmula (I) ou (II), onde R1 é um heteroarila monocíclico ou um heteroarila monocíclico substituído.

15 Adequadamente, a invenção atual inclui compostos da fórmula (I) ou (II), onde R2 é hidrogênio, e R1 é um heteroarila monocíclico ou heteroarila monocíclico substituído.

Adequadamente, a invenção atual inclui compostos da fórmula (I) ou (II), onde R1 é um heteroarila monocíclico opcionalmente substituído contendo 1 a 2 nitrogênios.

20 Adequadamente, a invenção atual inclui compostos da fórmula (I) ou (II), onde R2 é hidrogênio, e R1 é um heteroarila monocíclico opcionalmente substituído contendo 1 a 2 nitrogênios.

Adequadamente, a invenção atual inclui compostos da fórmula (I) ou (II), onde R1 é um heteroarila monocíclico opcionalmente substituído com um a três substituintes escolhidos de um grupo consistindo de: hidrogênio, halogênio, alquila, acila, trifluormetila, -
25 (CH₂)_nCOOH, ciano, amino, alquilamino, nitro, hidroxila, alcóxila, acilóxila, arilóxila, acilamino, arilamino; n é 0 a 6.

Adequadamente, a invenção atual inclui compostos da fórmula (I) ou (II), onde R2 é hidrogênio, e R1 é um heteroarila monocíclico opcionalmente substituído com um a três substituintes escolhidos de um grupo consistindo de: hidrogênio, halogênio, alquila C1-C6,

acila, trifluormetila, $-(CH_2)_nCOOH$, ciano, amino, alquilamino, nitro, hidroxila, alcoxila, aciloxila, ariloxila, acilamino, arilamino; n é 0 a 6.

Adequadamente, a invenção atual inclui compostos da fórmula (I) ou (II), onde R1 é um heteroarila monocíclico contendo 1 a 2 nitrogênios, opcionalmente substituído com um a
5 três substituintes escolhidos de um grupo consistindo de: hidrogênio, halogênio, alquila C1-C6, acila, trifluoretila, $-(CH_2)_nCOOH$, ciano, amino, alquilamino, nitro, hidroxila, alcoxila, aciloxila, ariloxila, acilamino, arilamino; n é 0 a 6.

Adequadamente, a invenção atual inclui compostos da fórmula (I) ou (II), onde R2 é hidrogênio, e R1 é um heteroarila monocíclico contendo 1 a 2 nitrogênios, opcionalmente
10 substituído com um a três substituintes escolhidos de um grupo consistindo de: hidrogênio, halogênio, alquila C1-C6, acila, trifluormetila, $-(CH_2)_nCOOH$, ciano, amino, alquilamino, nitro, hidroxila, alcoxila, aciloxila, ariloxila, acilamino, arilamino; n é 0 a 6.

Adequadamente, a invenção atual inclui os compostos da fórmula (I) ou (II), onde R2 é hidrogênio, e R1 é um heteroarila monocíclico contendo um nitrogênio, opcionalmente
15 substituído com um a três substituintes escolhidos de um grupo consistindo de: hidrogênio, halogênio, alquila C1-C6, acila, trifluormetila, $-(CH_2)_nCOOH$, ciano, amino, alquilamino, nitro, hidroxila, alcoxila, aciloxila, ariloxila, acilamina, arilamina; n é 0 a 6.

Adequadamente, a invenção atual inclui os compostos da fórmula (I) ou (II), onde R2 é hidrogênio ou alquila C1-6, e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo far-
20 maceuticamente aceitável.

Adequadamente, entre os compostos da invenção atual que são úteis como inibidores da atividade da P13 quinase são:

(5Z)-5-[[4-(3-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(2-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

25 (5Z)-5-((4-[2((metiloxi)-5-pirimidinil)-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-((4-[2((metiloxi)-4-pirimidinil)-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(6-amino-3-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(2-oxo-1,2-diidro-4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

30 (5Z)-5-((4-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-((4-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(3-piridazinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

35 (5Z)-5-((4-[2-(metoxi)-5-pirimidinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

e

(5Z)-3-metil-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona; e/ou sais, hidratos, solvatos ou prodrogas do mesmo farmaceuticamente aceitáveis.

Esta invenção também se refere a um método para o tratamento de câncer, que é composto da administração simultânea a um indivíduo necessitando da mesma, de uma
 5 quantidade efetiva de um composto da fórmula (I), e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e pelo menos um agente anti-neoplástico como um escolhido do grupo consistindo de: agentes anti-microtubulares, complexos de coordenação de platina, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inibidores de topoisomerase II, anti-metabolitos, inibidores de topoisomerase, hormônios e análogos de hormônios, inibidores de sinal de rotas de trans-
 10 dução, inibidores de angiogênese de tirosinas quinases não receptoras, agentes imunoterapêuticos, agentes proapoptóticos, e inibidores de sinalização de ciclo de célula.

Esta invenção também se refere a um método para o tratamento de câncer, que é composto da administração conjunta a um indivíduo necessitando da mesma, de uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I), e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do
 15 mesmo; e pelo menos um inibidor de rota de sinal de transdução como um escolhido do grupo consistindo de: receptor de inibidor de tirosina quinase, inibidor não receptor de tirosina quinase, bloqueador de domínio SH2/SH3, inibidor de serina/treonina quinase, inibidor de fosfatidilinositol-3 quinase, inibidor de sinalização de mio-inositol, e inibidor de oncogene Ras.

Conforme utilizado aqui, o termo "quantidade efetiva" significa aquela quantidade
 20 de um fármaco ou agente farmacêutico que elicitará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano que está sendo visto, por exemplo, por um pesquisador ou clínico. Além disso, o termo "quantidade terapeuticamente efetiva" significa qualquer quantidade que, quando comparada a um indivíduo correspondente que não recebeu tal
 25 quantidade, resulta em um tratamento melhorado, cura, prevenção, ou melhora de uma doença, distúrbio, ou efeito colateral, ou uma redução na velocidade de avanço de uma doença ou distúrbio. O termo também inclui, dentro do seu escopo, as quantidades efetivas para melhorar a função fisiológica normal.

Os compostos da fórmula (I) são incluídos nas composições farmacêuticas da invenção.
 30

O termo amino substituído conforme utilizado aqui, significa -NR₃₀R₄₀ onde cada R₃₀ e R₄₀ é escolhido independentemente de um grupo que inclui hidrogênio, alquila C1-6, acila, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, cicloalquila C3-C7, e cicloalquila substituído.

O termo "arila" utilizado aqui, a não ser que seja definido de outra forma, significa
 35 um sistema de anel aromático, de hidrocarbonetos. O sistema de anel poderá ser monocíclico ou policíclico unido (por exemplo, bicíclico, tricíclico, etc). Em várias realizações, o anel

monocíclico de arila é C5-C10, ou C5-C7, ou C5-C6, onde estes números de carbono referem-se ao número de átomos de carbono que formam o sistema de anel. Um sistema de anel C6, i.e., um anel fenila é um grupo arila adequado. Em várias realizações, o anel policíclico é um grupo arila bicíclico, onde os grupos arila bicíclicos adequados são C8-C12, ou C9-C10. Um anel naftila, que tem 10 átomos de carbono, é um grupo arila policíclico adequado.

O termo "heteroarila" utilizado aqui, a não ser que seja definido de outra forma, significa um sistema de anel aromático contendo carbonos e pelo menos um heteroátomo. Heteroarila poderá ser monocíclico ou policíclico. O grupo heteroarila monocíclico poderá ter 1 a 4 heteroátomos no anel, onde o anel policíclico poderá conter junções de anel unidas, em espiral ou em ponte. Os anéis heteroarila monocíclicos poderão conter 5 a 8 átomos membros (carbonos e heteroátomos). Os anéis heteroarila bicíclicos poderão conter 8 a 12 átomos membros, grupos heteroarila de exemplo incluem benzofuran, benzotiofeno, furano, imidazola, indola, isotiazola, oxazola, piperazina, pirazina, pirazola, piridazina, piridina, pirimidina, pirrola, quinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazola, e tiofeno.

O termo "heteroarila monocíclico" utilizado aqui, a não ser que seja definido de outra forma, significa um anel heteroarila monocíclico contendo 1-5 átomos de carbono e 1-3 heteroátomos.

O termo "alcoxila" utilizado aqui significa -O(alquila) onde alquila é conforme descrito aqui, incluindo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ e -OC(CH₃)₃.

O termo "cicloalquila" utilizado aqui, a não ser que seja definido de outra forma, significa um C3-C12 não aromático, insaturado ou saturado, cíclico ou policíclico.

Exemplos de substituintes cicloalquila e cicloalquila substituídos utilizados aqui incluem: cicloexila, aminocicloexila, ciclobutila, aminociclobutila, 4-hidroxícicloexila, 2-etilcicloexila, propil 4-metoxicicloexila, 4-metoxicicloexila, 4-carboxícicloexila, ciclopropila, aminociclopentila e ciclopentila.

O termo "heterocicloalquila" utilizado aqui significa um anel não aromático, insaturado ou saturado, monocíclico ou policíclico, heterocíclico, contendo pelo menos um carbono e pelo menos um heteroátomo. Exemplos de anéis monocíclicos heterocíclicos incluem: piperidina, piperazina, pirrolidina, e morfolina. Exemplos de anéis policíclicos heterocíclicos incluem quinuclidina.

O termo "substituído" utilizado aqui, a não ser que seja definido de outra forma, significa que o referido radical químico tem um ou mais substituintes, adequadamente 1 a 5 substituintes, adequadamente 1 a 3, escolhidos do grupo consistindo de: hidrogênio, halogênio, alquila C1-C6, amino, trifluormetila, -(CH₂)_nCOOH, cicloalquila C3-C7, aminoalquila, arila, heteroarila, arilalquila, arilcicloalquila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, ciano, hidroxila, alcoxila, ariloxila, aciloxila, acilamino, arilamino, nitro, oxo, -CO₂R₅₀ e -CONR₅₅R₆₀, onde

R₅₀, R₅₅ e R₆₀ são cada um deles, independentemente, escolhidos de hidrogênio e alquila; n é 0 a 6.

O termo "aciloxila" utilizado aqui significa -OC(O)alquila onde alquila é conforme descrito aqui. Exemplos de substituintes aciloxila utilizados aqui incluem: -OC(O)CH₃, -
5 OC(O)CH(CH₃)₂ e -OC(O)(CH₂)₃CH₃.

O termo "acilamino" utilizado aqui significa alquila-N(H)C(O), onde alquila é conforme descrito aqui. Exemplos de substituintes N-acilamino utilizados aqui incluem: -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)CH(CH₃)₂ e -N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃.

O termo "ariloxila" utilizado aqui significa -O(arila), -O(arila substituído), -
10 O(heteroarila) ou O(heteroarila substituído).

O termo "arilamina" utilizado aqui significa -NH(arila), -NH(arila substituído), -NH(heteroarila) ou -NH(heteroarila substituído).

O termo "heteroatomo" utilizado aqui significa oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

O termo "halogênio" utilizado aqui significa um substituinte escolhido de brometo,
15 iodeto, cloreto e fluoreto.

O termo "alquila" e derivados do mesmo e em todas as cadeias de carbono conforme utilizado aqui, incluindo as cadeias de alquila definidas pelo termo "-(CH₂)_n", "-(CH₂)_m" e semelhantes significam uma cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificada, saturada ou insaturada, e a não ser que seja definido de outra forma, a cadeia de carbonos conterá 1 a
20 12 átomos de carbono.

Exemplos de substituintes alquila e alquila substituídos utilizados aqui incluem:

-CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂-CF₃, -C≡C-C(CH₃)₃, -C≡C-CH₂-OH, ciclopropilmetila, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-NH₂, -C≡C-C₆H₅, -C≡C-C(CH₃)₂-OH, -CH₂-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH₂-OH, piperidinilmetila, metoxifenil-
25 etila, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH=CH₂, e C≡C-CH₃.

O termo "tratamento" e derivados do mesmo utilizado aqui, significa uma terapia profilática e terapêutica.

O termo "administração conjunta" e derivados do mesmo conforme utilizado aqui, significa a administração simultânea ou qualquer forma de administração separada em se-
30 quência de um composto de inibição de P13 quinase, conforme descrito aqui, e um outro ingrediente ou ingredientes ativos, conhecidos como sendo úteis no tratamento de câncer, incluindo a quimioterapia e o tratamento por radiação. O termo outro ingrediente ou ingredientes ativos, conforme usado aqui, inclui quaisquer compostos do agente terapêutico conhecido que demonstrem propriedades vantajosas quando administrados a um paciente
35 necessitando de tratamento para câncer. Adequadamente, se a administração não é simultânea, os compostos são administrados em um momento muito próximo um do outro. Além disso, não é importante os compostos serem administrados na mesma forma de dosagem,

por exemplo, um composto poderá ser administrado topicamente e o outro composto poderá ser administrado oralmente.

O termo "composto" utilizado aqui inclui todos os isômeros do composto. Exemplos de tais isômeros incluem: enantiômeros, tautômeros, rotâmeros.

- 5 Certos compostos descritos aqui poderão conter um ou mais átomos quiral, ou de outra forma poderão ser capazes de existirem como dois enantiômeros, ou dois ou mais diastereoisômeros. Assim sendo, os compostos desta invenção incluem misturas de enantiômeros/diastereoisômeros, assim como misturas purificadas de enantiômeros/diastereoisômeros ou enriquecidas enantiomericamente/diastereoisomericamente.
- 10 Também são incluídos dentro do escopo da invenção os isômeros individuais dos compostos representados pela fórmula I acima, assim como quaisquer misturas totalmente ou parcialmente equilibradas dos mesmos. A invenção atual também cobre os isômeros individuais dos compostos representados pelas fórmulas acima como misturas com isômeros dos mesmos e nos quais um ou mais centros quiral são invertidos. Além disso, um exemplo de
- 15 um tautômero possível é um substituinte oxo no lugar de um substituinte hidroxila. Também, conforme mencionado acima, fica entendido que todos os tautômeros e misturas de tautômeros são incluídos dentro do escopo dos compostos da fórmula I ou II.

- Os compostos da fórmula (I) são incluídos nas composições farmacêuticas da invenção. Onde está presente um grupo -COOH ou -OH, podem ser utilizados ésteres farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, metila, etila, pivaloiloximetila e semelhantes para -COOH, e maleato de acetato e semelhantes para -OH, e aqueles ésteres conhecidos na arte para a modificação das características de solubilidade ou hidrólise, para uso como formulações de liberação prolongada ou de prodroga.
- 20

- Foi agora descoberto que os compostos da invenção atual são inibidores de fosfatoinositídeos 3-quinases (P13Ks). Quando a enzima de fosfatoinositídeos 3-quinase (P13K) é inibida por um composto da invenção atual, a P13K é incapaz de exercer os seus efeitos enzimáticos, biológicos e/ou farmacológicos. Os compostos da invenção atual são portanto úteis no tratamento de distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaquetas, câncer, motilidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição de enxerto e danos nos pulmões.
- 25
- 30

- Os compostos da fórmula (I) são úteis como medicamentos, especialmente para o tratamento de distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaquetas, câncer, motilidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição a enxerto e danos nos pulmões. De acordo com uma realização da invenção atual, os compostos da fórmula (I) são inibidores de um ou mais fosfatoinositídeos 3-quinases
- 35

(P13Ks), adequadamente, fosfatoinositídeos 3-quinases γ (P13K γ), fosfatoinositídeos 3-quinase γ (P13K α), fosfato- inositídeos 3-quinase γ (P13K β), e/ou fosfatoinositídeos 3-quinase γ (P13K δ).

Os compostos de acordo com a fórmula (I) são adequados para a modulação, principalmente a inibição da atividade de fosfatoinositídeos 3-quinases (P13K), adequadamente fosfatoinositídeos 3-quinase (P13K α). Assim sendo, os compostos da invenção atual também são úteis para o tratamento de distúrbios que são mediados pelos P13Ks. O referido tratamento envolve a modulação - principalmente a inibição da regulação inferior - dos fosfatoinositídeos 3-quinases.

Adequadamente, os compostos da invenção atual são utilizados para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio escolhido de esclerose múltipla, psoríase, artrite reumatóide, lupus eritematose sistêmico, doença inflamatória do intestino grosso, inflamação dos pulmões, trombose ou infecção/inflamação no cérebro, como meningite ou encefalite, doença de Alzheimer, doença de Huntington, trauma CNS, derrame ou condições isquêmicas, doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose, hipertrofia do coração, disfunção do miócito cardíaco, pressão do sangue elevada ou vasoconstrição.

Adequadamente, os compostos da fórmula (I) são úteis para o tratamento de doenças autoimunes ou doenças inflamatórias, tais como esclerose múltipla, psoríase, artrite reumatóide, lupus eritematose sistêmico, doença inflamatória do intestino grosso, inflamação dos pulmões, trombose ou infecção/inflamação do cérebro, como meningite ou encefalite.

Adequadamente, os compostos da fórmula (I) são úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, incluindo esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Huntington, trauma CNS, derrame ou condições isquêmicas.

Adequadamente, os compostos da fórmula (I) são úteis para o tratamento de doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose, hipertrofia do coração, disfunção do miócito cardíaco, pressão elevada do sangue ou vasoconstrição.

Adequadamente, os compostos da fórmula (I) são úteis para o tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose de choque anafilático, psoríase, doenças alérgicas, asma, derrame, condições isquêmicas, reperfusão-isquemia, agregação/ativação de plaquetas, atrofia/hipertrofia de músculos do esqueleto, recrutamento de leucócitos em tecido cancerígeno, angiogênese, metastase invasiva, especialmente em melanoma, sarcomas de Kaposi, infecções bacterianas e virais agudas e crônicas, sepsia, rejeição a transplante, rejeição a enxerto, glomerulo esclerose, glomerulo nefrite, fibrose renal progressiva, ferimentos endoteliais e epiteliais no pulmão, e inflamação das vias aéreas do pulmão.

Como os compostos farmacêuticamente ativos da invenção atual são ativos como inibidores da P13 quinase, especialmente os compostos que inibem P13K α , seletivamente

ou em conjunto com um ou mais dos P13K δ , P13K β , e/ou P13K γ , eles apresentam utilidade terapêutica no tratamento de câncer.

Adequadamente, a invenção refere-se a um método para o tratamento de câncer em um mamífero, incluindo um ser humano, onde o câncer é escolhido de: cérebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, doença de Cowden, doença de Lhermite-Duclos, seios, câncer do seio inflamatório, tumor de Wilm, sarcomas de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cólon, cabeça e pescoço, rins, pulmão, fígado, melanoma, ovário, pancreatite, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de célula gigante dos ossos e tireóide.

Adequadamente, a invenção refere-se a um método para o tratamento de câncer em um mamífero, incluindo um ser humano, onde o câncer é escolhido de: leucemia de célula T linfoblástica, leucemia mielogenosa crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia de célula de cabelo, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda, leucemia neutrofílica crônica, leucemia aguda de célula T linfoblástica, plasmacitoma, leucemia de célula grande imunoblástica, leucemia de célula manto, leucemia megacarioblástica de mieloma múltiplo, mieloma múltiplo, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica e eritroleucemia.

Adequadamente, a invenção refere-se a um método de tratamento de câncer em um mamífero, incluindo um ser humano, onde o câncer é escolhido de: linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma diferente de Hodgkin, linfoma de célula T linfoblástica, linfoma de Burkitt e linfoma folicular.

Adequadamente, a invenção refere-se a um método para o tratamento de câncer em um mamífero, incluindo um ser humano, onde o câncer é escolhido de: neuroblastoma, câncer da bexiga, câncer urotelial, câncer do pulmão, câncer da vulva, câncer cervical, câncer endometrial, câncer renal, mesotelioma, câncer esofageal, câncer da glândula salivar, câncer hepatocelular, câncer gástrico, câncer nasofarangeal, câncer bucal, câncer da boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) e câncer testicular.

Quando um composto da fórmula (I) é administrado para o tratamento de câncer, o termo "administração conjunta" e derivados do mesmo, conforme utilizado aqui, significa a administração simultânea ou qualquer forma de administração separada em sequência de um composto de inibição da P13 quinase, conforme descrito aqui, e um outro ingrediente ou ingredientes ativos, conhecidos como sendo úteis no tratamento de câncer, incluindo quimioterapia e tratamento por radiação. O termo outro ingrediente ou ingredientes ativos utilizado aqui, inclui qualquer composto ou agente terapêutico conhecido ou que demonstra propriedades vantajosas quando administrado a um paciente necessitando de tratamento para câncer. De preferência, se a administração não é simultânea, os compostos são administrados em uma ocasião muito próxima um do outro. Além disso, não é importante os

compostos serem administrados com a mesma forma de dosagem, por exemplo, um composto poderá ser administrado topicamente e o outro composto poderá ser administrado oralmente.

Tipicamente, qualquer agente anti-neoplástico que tenha atividade em relação a um tumor suscetível que está sendo tratado, poderá ser administrado em conjunto, no tratamento do câncer na invenção atual. Exemplos de tais agentes podem ser encontrados em "Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Uma pessoa com conhecimento normal na arte seria capaz de discernir quais as combinações de agentes que poderiam ser úteis, com base nas características específicas dos fármacos e do câncer envolvido. Agentes típicos anti- neoplasticos úteis na invenção atual incluem, mas não são limitados a, agentes anti-microtubulares, tais como diterpenoides e alcaloides vinca; complexos de coordenação de platina; e agentes alquilantes, tais como mostardas de nitrogênio, oxazafosforinas, alquil sulfonatos, nitroureias, e triazenos; agentes antibióticos, tais como antracilinas, actinomicinas e bleomicinas; inibidores de topoisomerase II, tais como epipodofilotoxinas; antimetabolitos, tais como análogos de purina e pirimidina e compostos anti-folatos; inibidores de topoisomerase I, tais como camptotecinas; hormônios e análogos hormonais; inibidores de sinal de rota de transdução; inibidores de gênese de tirosinas quinases não receptoras; agentes imunoterapêuticos; agentes proapoptóticos; e inibidores de sinalização de ciclo de célula.

Exemplos de outro ingrediente ou ingredientes ativos para uso em combinação ou administrados simultaneamente com os compostos atuais de inibição de quinase são os agentes quimioterapêuticos.

Os agentes anti-microtubulares ou anti-mitóticos são agentes de fase específicos ativos contra os microtubulos das células do tumor durante a M ou a fase do ciclo da célula. Exemplos de agentes anti-microtubulares incluem, mas não são limitados a, diterpenoides e alcalóides vinca.

Os diterpenoides, que são derivados de fontes naturais, são agentes anti-câncer específicos de fase que operam nas fases G₂/M do ciclo da célula. Acredita-se que os diterpenoides estabilizam a subunidade β -tubulina dos microtubulos, através da ligação com esta proteína . A decomposição da proteína parece então ser inibida com a mitose sendo interrompida e seguindo-se a morte da célula. Exemplos de diterpenoides incluem, mas não são limitados a, paclitaxel e o seu análogo docetaxel.

Paclitaxel, 5 β , 20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster com (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina: é um produto de diterpeno natural isolado do teixo da árvore do Pacífico, *Taxus brevifolia* disponível comercialmente como uma solução injetável TAXOL®. Ela é um membro da família taxano de ter-

penos. Ela foi isolada pela primeira vez em 1971 por Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93: 2325, 1971), que caracterizou a sua estrutura por métodos químicos e cristalografia de raios X. Um mecanismo para a sua atividade refere-se à capacidade do paclitaxel para se ligar à tubulina, dessa forma inibindo o crescimento da célula cancerígena. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 1561 - 1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277: 665 - 667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10.435 - 10.441 (1981). Para uma análise da síntese da atividade anti-câncer de alguns derivados de paclitaxel ver: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol 26, intitulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Lequesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219 - 235.

Paclitaxel foi aprovado para uso clínico no tratamento de câncer ovariano refratário nos Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64: 583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111: 273, 1989) e para o tratamento de câncer do seio (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83: 1797, 1991.) Ele é um candidato potencial para o tratamento de neoplasmas na pele (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20: 46) e carcinoma da cabeça e do pescoço (Forastiere et al., Sem. Oncol., 20: 56, 1990). O composto também mostra potencial para o tratamento da doença do rim policístico (Woo et al., Nature, 368: 750, 1994), câncer do pulmão e malária. O tratamento de pacientes com paclitaxel resulta na supressão da medula do osso (linhagens de células múltiplas, Ignoff, R.J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionado com a duração da dosagem acima de uma concentração de limite mínimo (50 nM) (Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p. 16-23, 1995).

Docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilioserina, N-terc-butil éster, 13-éster com 5 β -20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexaidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, triidrato; é disponível comercialmente como uma solução injetável como TAXOTERE®. O docetaxel é indicado para o tratamento de câncer do seio. O docetaxel é um derivado sintético do paclitaxel q.v., preparado utilizando-se um precursor natural, 10-deacetil-baccatin III, extraído da agulha de um teixo de árvore européia. A dose limite da toxidez do docetaxel é a neutropenia.

Os vinca alcalóides são agentes neoplasticos específicos de fase derivados da planta pervinca. Os vinca alcalóides atuam na fase M (mitose) do ciclo da célula especificamente sendo ligados na tubulina. Em consequência, a molécula ligada na tubulina é incapaz de se polimerizar em microtubulos. Acredita-se que a mitose é interrompida na metafase seguindo-se a morte da célula. Exemplos de vinca alcalóides incluem, mas não são limitados a, vinblastina, vincristina e vinorelbina.

A vinblastina, sulfato de vincalucoblastina, é disponível comercialmente como VELBAN® como uma solução injetável. Apesar de ter uma indicação possível como uma segunda linha de terapia para vários tumores sólidos, ela é principalmente indicada no tra-

tamento do câncer testicular e de vários linfomas, incluindo a doença de Hodgkin; e linfomas linfocíticos e histiocíticos. A mielosupressão é o efeito colateral limitante da dose de vinblastina.

Vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, é disponível comercialmente como ONCOVIN® como uma solução injetável. A vincristina é indicada para o tratamento de leu-
cemias agudas e encontrou uso também no tratamento de regimes para os linfomas malignos de Hodgkin e diferentes de Hodgkin. Alopecia e efeitos neurológicos são os efeitos colaterais mais comuns da vincristina e em menor grau, ocorrem os efeitos de mielosupressão e de mucosite gastrointestinal.

Vinorelbina, 3',4'-dideidro-4'-deoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-diidroxibutanodioato (1:2)(sal)], disponível comercialmente como uma solução injetável de vinorelbina tartarato (NAVILBENE®), é um vinca alcalóide semi-sintético. O Vinorelbina é indicado como um só agente ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos, tais como cisplatina, no tratamento de vários tumores sólidos, especialmente células não pequenas do pulmão, cânceres avançados do seio, e próstata refratários a hormônio. A mielosupressão é o efeito colateral limitante da dose mais comum de vinorelbina.

Os complexos de coordenação de platina são agentes anti- câncer específicos diferentes de fase, que são interativos com DNA. Os complexos de platina penetram nas células do tumor, sofrem aquação e formam ligações intra e inter segmentadas com o DNA provocando efeitos biológicos adversos no tumor. Exemplos de complexos de coordenação de platina incluem, mas não são limitados a, cisplatina e carboplatina.

Cisplatina, cis-diaminaicloroplatina, é disponível comercialmente como PLATINOL® como uma solução injetável. A cisplatina é principalmente indicada no tratamento de câncer metastático testicular e ovariano e câncer avançado da bexiga. Os efeitos colaterais principais limitantes da dose da cisplatina são nefrotoxicidade, que pode ser controlada por hidratação e diurese, e ototoxicidade.

Carboplatina, platina, diamina[1,1-ciclobutano- dicarboxilato(2-)-O, O'], é disponível comercialmente como PARAPLATIN® como uma solução injetável. A carboplatina é principalmente indicada na primeira e segunda linha de tratamento de carcinoma ovariano avançado. A supressão da medula do osso é a dose limitante de toxicidade da carboplatina.

Agentes alquilantes são agentes específicos anti-cancer diferentes de fase e eletrofilos fortes. Tipicamente, os agentes alquilantes formam ligações covalentes, através de alquilação, com o DNA, através de radicais nucleofílicos da molécula de DNA, tais como grupos fosfato, amino, sulfidril, hidroxila, carboxila, e imidazola. Tal alquilação interrompe a função do ácido nucléico levando à morte da célula. Exemplos de agentes alquilantes incluem, mas não são limitados a, mostardas de nitrogênio, tais como ciclofosfamida, melfalan e clorambucil; alquil sulfonatos como bisulfan; nitrosoureas como carmustine; e triazenos co-

mo dacarbazine.

Ciclofosfamida, monoidrato de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetraidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido, é disponível comercialmente como uma solução injetável ou tabletes como CYTOXAN®. A ciclofosfamida é indicada como um só agente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos no tratamento de linfomas malignos, mieloma múltiplo, e leucemias. Alopecia, náuseas, vômitos e leucopenia são os efeitos colaterais mais comuns limitantes da dose da ciclofosfamida.

Melfalan, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina é disponível comercialmente como uma solução injetável ou tabletes como ALKERAN®. Melfalan é indicado para o tratamento paliativo de mieloma múltiplo e carcinoma epitelial não-ressetável do ovário. A supressão da medula do osso é o efeito colateral mais comum limitante da dose de melfalan.

Clorambucil, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]benzenobutanoico é disponível comercialmente como tabletes de LEUKERAN®. Clorambucil é indicado para o tratamento paliativo de leucemia alifática crônica, e linfomas malignos, tais como linfossarcoma, linfoma folicular gigante, e doença de Hodgkin. A supressão da medula do osso é o efeito colateral mais comum limitante da dose de clorambucil.

Busulfan, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, é disponível comercialmente como MYLERAN® TABLETS. Busulfan é indicado para o tratamento paliativo de leucemia mielo-gena crônica. A supressão da medula do osso é o efeito colateral mais comum limitante da dose de busulfan.

Carmustine, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosouréia, é disponível comercialmente como frascos sozinhos de material liofilizado como BiCNU®. Carmustine é indicado para o tratamento paliativo como um só agente ou em combinação com outros agentes para tumores do cérebro, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin e linfomas diferentes de Hodgkin. A mielosupressão é o efeito colateral mais comum limitante da dose de carmustine.

Dacarbazine, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazola-4-carboxamida, é disponível comercialmente como frascos sózinhos de material, como DTIC-Dome®. Dacarbazine é indicado para o tratamento de melanoma maligno metastático e em combinação com outros agentes para o tratamento de segunda linha da doença de Hodgkin. Náuseas, vômitos, e anorexia são os efeitos colaterais mais comuns limitantes da dose de dacarbazine.

Antibióticos anti-neoplásicos são agentes específicos diferentes de fase, que se ligam ou são intercalados com o DNA. Tipicamente, tal ação resulta em complexos estáveis de DNA ou no rompimento do segmento, que interrompe a função normal dos ácidos nucléicos levando à morte da célula. Exemplos de agentes antibióticos anti-neoplásicos incluem, mas não são limitados a, actinomicinas, tais como dactinomicina, antrocininas, tais como daunorubicina e doxorubicina; e bleomicinas.

Dactinomicina, também conhecida como Actinomicina D, é disponível comercial-

mente na forma injetável como COSMEGEN®. A dactinomicina é indicada para o tratamento do tumor de Wilm e rhabdomyosarcoma. Náuseas, vômitos, e anorexia são os efeitos colaterais mais comuns limitantes da dose de dactinomicina.

Daunorubicina, cloridrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-
5 hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetraidro-6,8,11-triidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, é disponível comercialmente como a forma injetável liposomal como DAUNOXOME® ou como injetável como CERUBINE®. Daunorubicina é indicado para a indução de remissão no tratamento de leucemia não linfocítica aguda e sarcoma avançado de Kaposi associado com HIV.

10 A mielosupressão é o efeito colateral mais comum limitante da dose da daunorubicina.

Doxorubicina, cloridrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-
hexopiranosil)oxi]-8-glicolil, 7,8,9,10-tetraidro-6,8,11-triidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, é disponível comercialmente como uma forma injetável como RUBEX® ou ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicina é principalmente indicada para o tratamento de leucemia linfoblástica
15 aguda e leucemia mieloblástica aguda, mas é também um componente no tratamento de alguns tumores sólidos e linfomas. A mielosupressão é o efeito colateral mais comum limitante da dose de doxorubicina.

Bleomicina, uma mistura de antibióticos citotóxicos de glico-peptídeos isolada de uma família de *Streptomyces verticillus*, é disponível comercialmente como BLENOXANE®.
20 A bleomicina é indicada como um tratamento paliativo, como um só agente ou em combinação com outros agentes, de carcinoma de célula escamosa, linfomas, e carcinomas testiculares. Toxidez pulmonar e cutânea são os efeitos colaterais mais comuns limitantes da dose de bleomicina.

Os inibidores de Topoisomerase II incluem, mas não são limitados a epipodofilotoxinas.
25 xinas.

As epipodofilotoxinas são agentes anti-neoplásticos específicos de fase derivados da planta mandrake. As epipodofilotoxinas tipicamente afetam as células nas fases S e G2 do ciclo da célula, formando um complexo ternário com Topoisomerase II e o DNA provocando a ruptura dos segmentos de DNA. Os segmentos rompidos são acumulados, seguindo-se a morte da célula. Exemplos de epipodofilotoxinas incluem, mas não são limitados a etoposide e teniposide.
30

Etoposide, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4, 6-O-(R)-etilideno- β -D-glucopiranosideo], é disponível comercialmente como uma solução injetável ou cápsulas como VePESID® e é comumente conhecido como VP-16. Etoposide é indicado como um só agente ou em combinação com outros agentes de quimioterapia no tratamento de cânceres do testículo e do pulmão de células não pequenas. A mielosupressão é o efeito colateral mais comum do etoposide. A incidência de leucopenia tende a ser mais severa do que a da trombocitopenia.
35

Teniposide, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4, 6-O-(R)-enilideno- β -D-glucopiranosídeo] é disponível comercialmente como uma solução injetável como VUMON® e é comumente conhecida como VM-26. Teniposide é indicado como um só agente ou em combinação com outros agentes de quimioterapia no tratamento de leucemia aguda em crianças. A mielo- supressão é o efeito colateral mais comum limitante da dose de teniposide. Teniposide pode induzir tanto a leucopenia como a trombocitopenia.

Agentes neoplásticos anti-metabolitos são agentes anti- neoplásticos específicos de fase que atuam na fase S (síntese de DNA) do ciclo da célula através da inibição da síntese de DNA ou através da inibição da síntese básica de purina ou de pirimidina, dessa forma limitando a síntese de DNA. Em consequência, a fase S não continua e se segue a morte da célula. Exemplos de agentes anti-neoplásticos anti- metabolitos incluem, mas não são limitados a, fluorouracil, metotrexato, citarabine, mecaptopurina, tioguanina e gencitabina.

5-fluorouracil, 5-flúor-2,4-(1H,3H)pirimidinadiona, é disponível comercialmente como fluorouracil. A administração de 5-fluorouracil leva à inibição da síntese de timidilato e é também incorporada, tanto no RNA como no DNA. O resultado tipicamente é a morte da célula. 5-fluorouracil é indicada como um só agente ou em combinação com outros agentes de quimioterapia no tratamento de carcinomas do seio, cólon, reto, estômago e pâncreas. A mielosupressão e a mucosite são os efeitos colaterais mais comuns de 5-fluorouracil. Outros análogos de fluorpirimidina incluem 5-fluor deoxiuridina (floxuridina) e 5-fluordeoxiuridina monofosfato.

Citarabine, 4-amino-2- β -D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, é disponível comercialmente como CYTOSAR-U® e é conhecida comumente como Ara-C. Acredita-se que a citarabina apresenta uma especificidade de fase de célula na fase S através da inibição do alongamento da cadeia de DNA pela incorporação terminal de citarabina na cadeia de DNA em crescimento. A citarabina é indicada como um só agente ou em combinação com outros agentes de quimioterapia no tratamento de leucemia aguda. Outros análogos de citidina incluem 5-azacitidina e 2',2'-difluordeoxicitidina (gencitabina). A citarabina induz à leucopenia, trombocitopenia e mucosite.

Mercaptopurina, monodrato de 1,7-diidro-6H-purina-6-tiona, é disponível comercialmente como PURINETHOL®. Mercaptopurina apresenta uma especificidade de fase de célula na fase S através da inibição da síntese de DNA através de um mecanismo ainda não especificado. A mercaptopurina é indicada como um só agente ou em combinação com outros agentes de quimioterapia no tratamento de leucemia aguda. A mielosupressão e a mucosite gastrointestinal são efeitos colaterais esperados da mercaptopurina em doses elevadas. Um análogo de mercaptopurina útil é a azatioprina.

Tioguanina 2-amino-1,7-diidro-6H-purina-6-tiona, é disponível comercialmente como TABLOID®. A tioguanina apresenta uma especificidade de fase de célula na fase S a-

través da inibição da síntese de DNA por um mecanismo ainda não especificado. A tioguanina é indicada como um só agente ou em combinação com outros agentes de quimioterapia no tratamento de leucemia aguda. Mielosupressão, incluindo leucopenia, trombocitopenia e anemia, são os efeitos colaterais mais comuns limitantes da dose de administração de tioguanina. No entanto, ocorrem efeitos colaterais gastrintestinais e podem ser limitantes da dose. Outros análogos de purina incluem pentostatina, eritroidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina e cladribina.

Gencitabina, 2'-deoxi-2', 2'-difluorcitidina monoclóridrato (isómeros β), é disponível comercialmente como GEMZAR®. A gencitabina apresenta uma especificidade de fase de célula na fase S através do bloqueio da progressão das células através dos limites G1/S. A gencitabina é indicada em combinação com cisplatina no tratamento de câncer do pulmão de células não pequenas localmente avançado e sozinho no tratamento do câncer pancreático localmente avançado. Mielosupressão, incluindo leucopenia, trombocitopenia e anemia, são os efeitos colaterais mais comuns limitantes da dose de administração de gencitabina.

Metotrexato, ácido N-[4[[2,4-diamino-6-piteridinil) metil]metilamino]benzoil]-L-glutâmico, é disponível comercialmente como metotrexato de sódio. O metotrexato apresenta efeitos de fase de célula especificamente na fase S, através da inibição da síntese de DNA, reparo e/ou replicação através da inibição de redutase do ácido diidrofolico que é requerido para a síntese de nucleotídeos de purina e timidilato. O metotrexato é indicado como um só agente ou em combinação com outros agentes de quimioterapia no tratamento de coriocarcinoma, leucemia da meninge, e linfoma diferente de Hodgkin, e carcinomas do seio, cabeça, pescoço, ovário e bexiga. A mielosupressão (leucopenia, trombocitopenia e anemia) e a mucosite são os efeitos colaterais esperados da administração de metotrexato.

Camptotecinas, incluindo camptotecina e derivados de camptotecina, são disponíveis ou estão sendo desenvolvidas como inibidores de Topoisomerase I. Acredita-se que a atividade citotóxica das camptotecinas é relacionada com a atividade inibitória de Topoisomerase I. Exemplos de camptotecinas incluem, mas não são limitados a irinotecan, topotecan e as várias formas óticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20-camptotecina descritas abaixo.

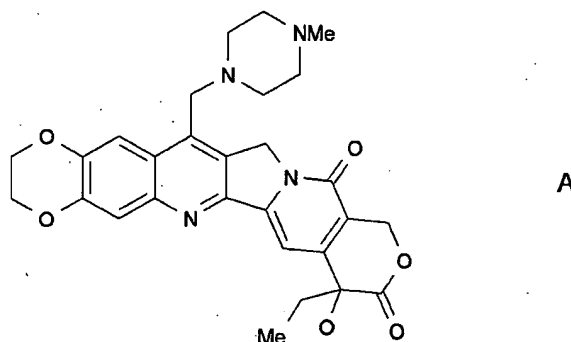
Irinotecan HCl, clóridrato de (4S)-4, 11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3', 4', 6, 7]indolizino[1,2-b]quinolina-3, 14(4H, 12H)-diona, é disponível comercialmente como a solução injetável CAMPTOSAR®.

Irinotecan é um derivado de camptotecina que se liga, juntamente com o seu metabólito ativo SN-38, no complexo de Topoisomerase I - DNA. Acredita-se que a citotoxicidade ocorre como resultado da ruptura irreparável do segmento duplo causada pela interação do complexo ternário de Topoisomerase I:DNA:irinotecan ou SN-38 com enzimas de replicação. O irinotecan é indicado para o tratamento de câncer metastático do cólon ou do reto.

Os efeitos colaterais limitantes da dose de irinotecan HCl são a mielosupressão, incluindo neutropenia, e efeitos GI, incluindo diarreias.

Topotecan HCl, monolordrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-diidroxi-1H-pirano[3', 4', 6, 7]indolizino[1,2-b]quinolina-3, 14-(4H, 12H)-diona é disponível comercialmente como a solução injetável HYCAMTIN®. O Topotecan é um derivado da camptotecina que se liga no complexo de Topoisomerase I - DNA e evita a religação de segmentos isolados quebrados causada pela Topoisomerase I em resposta à tensão torsional da molécula de DNA. O topotecan é indicado para o tratamento de segunda linha do carcinoma metastático do ovário e do câncer de pulmão de célula pequena. O efeito colateral limitante da dose de topotecan HCl é a mielo- supressão, principalmente a neutropenia.

Também de interesse, é o derivadosde camptotecina da fórmula A que se segue, atualmente em desenvolvimento, incluindo a forma de mistura racêmica (R, S), assim como os enantiômeros R e S:



conhecida pelo nome químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10, 11-etilenodioxi-20(R, S)-camptotecina (mistura racêmica) ou "7-(4-etilpiperazino-metileno)-10, 11-etilenodioxi-20(R)-camptotecina (enantiômetro R) ou "7-(4metilpiperazino-metileno)-10, 11-etilenodioxi-20(S)-camptotecina (enantiômetro S). Tal composto, assim como os compostos relacionados, incluindo os métodos de produção, são descritos nas patentes americanas de número 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 e na solicitação de patente americana pendente de número 08/977.217 depositada em 24 de novembro de 1997.

Hormônios e análogos de hormônios são compostos úteis para o tratamento de cânceres nos quais existe uma relação entre o hormônio e o crescimento e/ou falta de crescimento do câncer. Exemplos de hormônios e análogos de hormônios úteis no tratamento de câncer incluem, mas não são limitados a, adrenocorticosteróides, tais como prednisona e prednisolona que são úteis no tratamento de linfoma maligno e leucemia aguda em crianças; aminoglutetimida e outros inibidores de aromatase, tais como anastrozola, letrozola, vorazola e exemestano úteis no tratamento de carcinoma adrenocortical e de carcinoma do seio dependente de hormônios contendo receptores de estrogênio; progestrinas, tais como aceta-

to de megestrol, útil no tratamento de câncer do seio dependente de hormônios e carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos, e anti-andrógenos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona e 5 α -redutases, tais como finasterida e dutasterida, úteis no tratamento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno, assim como moduladores seletivos de receptor de estrógeno (SERMS) tais como aqueles descritos nas patentes americanas de número 5.681.835, 5.877.219 e 6.207.716 úteis no tratamento de carcinoma do seio dependente de hormônio e outros cânceres suscetíveis; e hormônio de liberação de gonadotropina (GnRH) e análogos do mesmo que estimula a liberação do hormônio leutinizing (LH) e/ou hormônio estimulante de folículo (FSH) para o tratamento de carcinoma prostático, por exemplo, agonistas e antagonistas de LHRH, tais como acetato de goserelina e luprolide.

Inibidores de rotas de transdução de sinal são aqueles inibidores, que bloqueiam ou inibem um processo químico que evoca uma alteração intracelular. Conforme utilizado aqui, esta alteração é uma proliferação ou diferenciação de célula. Os inibidores de transdução de sinal úteis na invenção atual incluem os inibidores de tirosinas quinases receptoras, tirosinas quinases não receptoras, bloqueadores de domínio SH2/SH3, serina/treonina quinases, fosfatidilinositol-3 quinases, sinalização mio-inositol, e oncogenes Ras.

Várias tirosinas quinases de proteína catalisam a fosforilação de resíduos específicos de tirosila em várias proteínas envolvidas na regulação do crescimento da célula. Tais tirosinas quinases de proteína podem ser classificadas amplamente como quinases receptoras ou não receptoras.

As tirosinas quinases receptoras são proteínas de trans-membrana tendo um domínio de ligação com ligando extracelular, um domínio de transmembrana, e um domínio de tirosina quinase. As tirosinas quinases receptoras são envolvidas na regulação do crescimento da célula e geralmente são denominadas de receptores de fator de crescimento. A ativação inadequada ou não controlada de várias destas quinases, i.e. a atividade de receptor de fator de crescimento de quinases aberrante, por exemplo, através da super-expressão ou mutação, mostrou resultar em crescimento descontrolado da célula. Assim sendo, a atividade aberrante de tais quinases tem sido ligada ao crescimento de tecido maligno. Em consequência, inibidores, tais como quinases, podem fornecer métodos de tratamento de câncer. Os receptores de fator de crescimento incluem, por exemplo, receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFr), receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFr), tirosina quinase com domínios semelhantes a imunoglobulina e de homologia de fator de crescimento epidérmico (TIE-2), receptor de fator de crescimento de insulina-I (IGFI), e fator de estimulação de colônia de macrófago (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, e TrkC), receptores de efrin (eph), e o

protooncogene RET. Vários inibidores de receptores de crescimento estão sendo desenvolvidos e incluem antagonistas de ligando, anticorpos, inibidores de tirosina quinase e oligonucleotídeos anti-senso. Receptores de fator de crescimento e agentes que inibem a função de receptor de fator de crescimento são descritos, por exemplo, em Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000)10(6): 803 - 818; Shower et al DDT Vol 2; No. 2 February 1997; e
 5 Lofts, F. J et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Tirosinas quinases, que não são quinases receptoras de fator de crescimento são chamadas de tirosinas quinases não receptoras. As tirosina quinases não receptoras úteis
 10 na invenção atual que são alvos ou alvos em potencial de fármacos anti-câncer, incluem, cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinase de adesão focal), tirosina quinase Brutons, e Bcr-Abl. Tais quinases não receptoras e agentes que inibem a função das tirosinas quinases não receptoras são descritos em Sinh, S. and Corey, S. J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research VIII (5): 465 - 80; e Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) Annual review
 15 of Immunology, 15: 371 - 404.

Os bloqueadores do domínio SH2/SH3 são agentes que interrompem a ligação do domínio SH2 ou SH3 em uma variedade de enzimas ou proteínas adaptadoras incluindo, a solubilidade P13-K p85, quinases da família Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) e Ras-GAP. Os domínios SH2/SH3 como alvos para os fármacos anti-câncer são discutidos em Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.
 20 34 (3) 125 - 32.

Inibidores de serina/treonina quinases incluindo bloqueadores em cascata de quinase MAP incluem os bloqueadores de Raf quinases (rafk), Mitogene ou quinase regulada extracelular (MEKs), e quinases reguladas extra- celulares (ERKs); e bloqueadores de
 25 membros da família da proteína quinase C incluindo os bloqueadores de PKCs (alfa, beta, gama, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Família da quinase Ikb (IKKa, IKKb), quinases da família PKB, membros da família quinase AKT, e quinases receptoras de beta TGF. Tais quinases de serina/treonina e inibidores das mesmas são descritos em Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799 - 803; Brodt, P, Samani, A., e Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60, 1101 - 1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys 27: 41 - 64; Phillip, P.A., e Harris, A.L. (1995), Cancer treatment and Research, 78:3-27, Lackey, K et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223 - 226; patente americana de número 6.268.391; e Martinez-lacaci, L., et al, Int. J. cancer (2000), 88 (1), 44 - 52.
 30 35

Inibidores de membros da família fosfatidil inositol-3 quinase incluindo bloqueadores de P13-quinase, ATM, DNA-PK, e Ku são também úteis na invenção atual. Tais quinases são discutidas em Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology, 8 (3) 412 - 8;

Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301 - 3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7): 935 - 8; e Zhong, H. et al, *Cancer res.*, (2000) 60 (6), 1541 - 1545.

Tambem são úteis na invenção atual os inibidores de sinalização de mio-inositol, tais como os bloqueadores de fosfolipase C e análogos de mioinositol. Tais inibidores de sinal são descritos em Powis, G., e Kozikowski A., (1994), *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Outro grupo de inibidores de rota de transdução de sinal são inibidores de Oncogene Ras. Tais inibidores incluem inibidores de farnesiltransferase, geranyl-geranyl transferase, e CAAX proteases, assim como oligonucleotídeos anti-senso, ribozimas e imunoterapias. Tais inibidores mostraram bloquear a ativação ras em células contendo o mutante ras do tipo selvagem, dessa forma agindo como agentes anti-proliferação. A inibição do oncogene Ras é discutida em Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292 - 8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; and *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3): 19 - 30.

Conforme mencionado acima, os antagonistas de anticorpos para a ligação com o ligando da quinase receptora poderá também servir como inibidor de transdução de sinal. Este grupo de inibidores de rotas de transdução de sinal inclui o uso de anticorpos humanizados para o domínio de ligação do ligando extracelular das tirosinas quinases receptoras. Por exemplo, o anticorpo específico Imclone C225 EGFR (ver Green, M. C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26 (4), 269 - 286); Herceptin® anticorpo erbB2 (ver *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast cancer Res.*, 2000, 2 (3), 176 - 183); e o anticorpo específico 2CB VEGFR2 (ver Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117 - 5124).

Os inibidores de angiogenese quinase não receptora poderão também encontrar uso na invenção atual. Os inibidores de VEGFR e TIE2 relacionados com angiogenese são discutidos acima em relação aos inibidores de transdução de sinal (ambos os receptores são tirosina quinases receptoras). A angiogenese em geral é ligada à sinalização de erbB2/EGFR porque os inibidores de erbB2 e EGFR mostraram inibir a angiogenese, principalmente a expressão VEGF. Assim sendo, a combinação de um inibidor de erbB2/EGFR com um inibidor de angiogenese faz sentido. Assim sendo, os inibidores de tirosinas quinases não receptores poderão ser utilizados em combinação com os inibidores EGFR/erbB2 da invenção atual. Por exemplo, os anticorpos anti-VEGF, que não reconhecem VEGFR (a tirosina quinase receptora), mas se ligam no ligando; inibidores de molécula pequena de integrina ($\alpha_v \beta_3$) que inibirão a angiogenese; endostatina e angiostatina (não RTK) po-

derão também provar serem úteis em combinação com os inibidores apresentados da família erb. (ver Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926 - 2935; Schreiber AB, Winkler ME and Derynck R. (1986), *Science*, 232:1250 - 1253; Yen et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460 - 3469).

5 Agentes usados em regimes imuno-terapêuticos poderão também ser úteis em combinação com os compostos da fórmula (I). Existe uma quantidade de estratégias imunológicas para a geração de uma resposta imune contra erbB2 ou EGFR. Estas estratégias geralmente estão no campo das vacinações do tumor. A eficácia das estratégias imunológicas poderá ser muito melhorada através da combinação da inibição de rotas de sinalização de erbB2/EGFR utilizando um inibidor de molécula pequena. Uma discussão da estratégia da vacina imunológica/tumor contra erbB2/EGFR é encontrada em Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569 - 3576; e Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J. and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965- 1971.

15 Agentes usados em regimes pró-apoptóticos (por exemplo, oligonucleotídeos anti-senso bcl-2) poderão também ser utilizados na combinação da invenção atual. Membros da família Bcl-2 de apoptose em bloco de proteínas. A regulação superior de bcl-2 foi portanto ligada à quimio- resistência. Estudos mostraram que o fator de crescimento epidérmico (EGF) estimula os membros anti-apoptóticos da família bcl-2 (i.e., mcl-1). Assim sendo, as estratégias projetadas para a regulação inferior da expressão de bcl-2 em tumores demonstrou um benefício clínico e estão agora nos testes da fase II/III, especificamente, o oligonucleotídeo antisenso G 3139 bcl-2 da Genta. Tais estratégias pró- apoptóticas utilizando a estratégia do oligonucleotídeo antisenso para a bcl-2 são discutidas em Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812 - 1823; e Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71 - 79.

25 Os inibidores de sinalização de ciclo de célula inibem as moléculas envolvidas no controle do ciclo da célula. Uma família de quinases de proteína chamada de quinases dependentes de ciclina (CDKs) e a sua interação com uma família de proteínas denominada de ciclinas controla a progressão através do ciclo da célula eucariótica. A ativação e a inativação coordenada de complexos diferentes de ciclina/CDK é necessária para a progressão normal através do ciclo da célula. Vários inibidores de sinalização de ciclo de célula estão sendo desenvolvidos. Por exemplo, exemplos de quinases dependentes de ciclina, incluindo CDK2, CDK4, e CDK6 e inibidores para os mesmos são descritos, por exemplo, em Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10 (2): 215 - 230.

35 Em uma realização, o método de tratamento de câncer da invenção reivindicada incluiu a administração conjunta de um composto da fórmula I e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um agente anti-neoplástico, como um escolhido do grupo consistindo de agentes anti-microtubulares, complexos de co-

ordenação de platina, agentes de alquilação, agentes antibióticos, inibidores de Topoisomerase II, anti- metabólitos, e inibidores de Topoisomerase I, hormônios e análogos de hormônios, e inibidores de rota de transdução de sinal, inibidores de angiogenese de tirosina quinase não receptora, agentes imunoterapêuticos, agentes pró-apoptóticos, e inibidores de sinalização de ciclo de célula.

Como os compostos farmacologicamente ativos da invenção atual são ativos como inibidores de P13 quinase, especialmente os compostos que modulam/inibem P13K γ , seletivamente ou em conjunto com um ou mais dos P13K δ , P13K β , e/ou P13K α , eles apresentam uma utilidade terapêutica no tratamento de um estado de doença escolhido de: distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaqueta, motilidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição a enxerto e danos nos pulmões.

Quando um composto da fórmula (I) é administrado para o tratamento de um estado de doença escolhido de: distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaqueta, motilidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição a enxerto ou danos nos pulmões, o termo "administração conjunta" e derivados do mesmo conforme utilizado aqui, significa a administração simultânea ou qualquer forma de administração sequencial em separado de um composto de inibição de P13 quinase, conforme descrito aqui, e um outro ingrediente ou ingredientes ativos, conhecidos como sendo úteis no tratamento de distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaqueta, motilidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição a enxerto e/ou danos nos pulmões.

Ensaio biológico

Ensaio "P13K α Leadseeker SPA"

Os compostos da invenção atual foram testados de acordo com os seguintes ensaios, e descobriu-se que são inibidores de P13 quinases, especialmente da P13K α . A faixa de atividades (IC₅₀) de 1 nM a 500 μ M contra P13K α .

O composto do exemplo 1 foi testado e descobriu-se que tinha um IC₅₀ de 1nM contra P13K α nos ensaios.

Princípio do ensaio

Os grânulos de formação de imagens SPA são cintilantes contendo microesferas que emitem luz na região do vermelho e do espectro visível. Como resultado, estes grânulos idealmente são adequados para uso com um equipamento de produção de imagens CCD como o Viewlux. As esferas Leadseeker usadas neste sistema são esferas de poliestireno

que foram acopladas com polietilenoimina. Quando adicionadas na mistura do ensaio, as esferas absorveram ambos o substrato (P1P2) e o produto (PIP3). O P^{33} -PIP3 adsorvido provocará um aumento no sinal, medido como ADUs (análogos a unidades digitais). Este protocolo detalha o uso das esferas Leadseeker PEI-PS para ensaios utilizando His-p110/p85 P13K alfa.

Protocolo do ensaio

Compostos sólidos tipicamente são revestidos com 0,1 μ l de DMSO a 100% em todos os poços (exceto a coluna 6 e 18) de uma placa de baixo volume, com fundo plano, com 384 poços (Greiner 784075). Os compostos são diluídos em série (três vezes em DMSO a 100%) ao longo da placa da coluna 1 até a coluna 12 e da coluna 13 à coluna 24 e deixando a coluna 6 e 18 contendo somente o DMSO para produzir 11 concentrações para cada composto de teste. A solução tampão do ensaio contém MOPS (pH 6,5), CHAPS e DTT. P13K alfa e PIP2 (L-alfa-D-mio-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato [PI(4,5)P2]3-O- fosfoligado, D(+)-sn-1,2-di-O-octanoilgliceril, CellSignals # 901) são misturados e incubados na placa com o composto durante 30 minutos antes do início da reação com a adição de P^{33} -ATP e $MgCl_2$ (reagentes adicionados utilizando-se Zoom). Os poços com enzima livre (coluna 18) tipicamente são feitos para se determinar o controle inferior. As esferas Leadseeker PEI-PS em PBS/EDTA/CHAPS são adicionadas (por Multidrop) para o resfriamento da solução, e as placas são deixadas para incubação durante pelo menos uma hora (tipicamente durante a noite) antes da centrifugação. O sinal é determinado utilizando-se um detector Viewlux e é então importado para o programa de computador de produção da curva (base da Atividade) para a construção de curvas de resposta à concentração. A inibição percentual de atividade foi calculada em relação aos controles elevados (C1, 0,1 μ l de DMSO na coluna 6, fileiras A-P) e os controles inferiores (C2, 5 μ l de 40 μ M PIP2 na solução tampão na coluna 18, fileiras A-P) utilizando-se $100 \times (1 - (U1 - C2) / (C1 - C2))$. A concentração do composto de teste produzindo 50% de inibição foi determinada utilizando-se a equação, $y = ((V_{max} \times x) / (K + x)) + Y2$, onde "K" era igual ao IC50. Os valores de IC50 foram convertidos em valores de pIC50, i.e., -log IC50 em concentração molar.

Ensaio celulares:

DIA 1

Células na placa antes do meio-dia

10K células/poço em placas com 96 poços com fundo plano claras (f.v.105 μ l)

Os últimos 4 poços na última coluna recebem somente o meio

Colocar no incubador durante a noite a 37 ° C

Placa do composto

Preparar em placas de polipropileno com 96 poços com fundo redondo; 8 compostos por placa, titulações em 11 pontos de cada um (diluição três vezes em série), DMSO na

última coluna (0,15% f.c sobre as células).

15ul no primeiro poço, 10 ul de DMSO no resto; tirar 5 ul do primeiro poço e misturar no seguinte, continuar ao longo da placa (excluindo a última coluna); selar com tampa laminada e colocar a 4 ° C.

5 DIA 2

Retirar os inibidores da solução de lise (4 ° C/- 20 ° C) e as placas dos compostos (4 ° C), e descongelar no topo da bancada; preparar solução tampão de lavagem 1 x Tris (WB) para encher o reservatório sobre a lavadora da placa é completar o suprimento da bancada (utilizar MiliQ), ligar a centrífuga para permitir que ele se resfrie.

10 Placas MSD em bloco

Preparar 20 ml de solução/placa de bloqueio a 3% (600 mg de bloqueador A em 20 ml de WB), adicionar 150 ul/poço e incubar na RT durante pelo menos 1 hora.

Adicionar o composto (enquanto está bloqueando)

15 Adicionar 300 ul de meio de crescimento (RPMI c/ Q, 10% FBS) por poço (diluição de 682 x dil. do composto) para cada placa do composto

Adicionar 5 ul na diluição do composto em cada poço (f.v.110 ul) em duplicatas de pratos

Colocar em incubador a 37 ° C durante 30 minutos

Produzir lisatos

20 Preparar a solução tampão de lise MSD; para 10 ml adicionar 200 ul de solução de inibidor de protease, e 100 ul de cada um dos inibidores de fosfatase I & II (manter sobre gelo até ficar pronta para uso)

Remover as placas pós-incubação, aspirar o meio com o lavador de placa, lavar 1 x com PBS, e então adicionar 80 ul de solução tampão de lise MSD por poço; incubar sobre o agitador a 4 ° C durante 30 minutos ou mais.

25 Centrifugar a frio a 2500 rpm durante 10 minutos; deixar as placas na centrífuga a 4 ° C até estarem prontas para uso

Ensaio duplex AKT

30 Placas de lavagem (4 x com 200 ul/poço de WB no lavador de placa); cobrir as placas com toalha de papel para molhar.

Adicionar 60 ul de lisatos/poço, incubar no agitador na RT durante 1h.

Durante a incubação preparar o Ab de detecção (3 ml/prato; 2 ml de WB e 1 ml de solução de bloqueio com Ab a 10 nM); repetir a etapa de lavagem conforme acima

35 Adicionar 25 ul de Ab/poço, incubar no agitador na RT durante 1h; repetir a etapa de lavagem conforme acima

Adicionar 150 ul/poço 1x solução tampão Read (diluir 4 x estoque em ddH₂O, 20 ml/placa), ler imediatamente

Analise

Observar todos os pontos de dados em cada concentração do composto.

Os pontos de dados a partir da concentração mais elevada de inibidor deve ser igual ou maior do que 70% do controle de DMSO.

- 5 O IC50 para corridas em duplicata deve ser o dobro um do outro (não enfatizado na placa de resumo).

Y minutos deve ser maior do que zero; se ambos os minutos são indicados em vermelho (> 35) então o composto é listado como inativo (IC 50 => dose mais elevada). Se é indicado em vermelho somente um minuto, mas ainda menor que ≤ 50 , então considerar

- 10 IC50 conforme listado.

Quaisquer pontos de dados iguais ou maiores do que 30% fora da curva não serão considerados.

Ensaio de crescimento/morte da célula:

- BT 474, HCC 1954 e T-47D (seio humano) foram cultivados em RPMI-1640 con-
 15 tendo 10% de soro bovino fetal a 37 ° C em um incubador com 5% de CO₂. As células foram divididas em um frasco T75 (Falcon #353136) dois a três dias antes do ensaio com uma densidade que produz aproximadamente 70 - 80% de confluência no momento da coleta para ensaio. As células foram coletadas utilizando-se 0,25% tripsina-EDTA (Sigma #4049). A contagem de células foi executada na suspensão de células utilizando-se exclusão de
 20 manchas "Trypan Blue". As células foram então colocadas nas placas em 384 poços de poliestireno com fundo plano negro (Greiner # 781086) em 48 µl de meio de cultura/poço a 1000 células/poço. Todas as placas foram colocadas em atmosfera de 5% de CO₂, a 37 ° C durante a noite e os compostos de teste foram adicionados no dia seguinte. Uma placa foi tratada com CellTiter-Glo (Promega #G7573) durante a medição do dia 0 (t=0) e lido con-
 25 forme descrito abaixo. Os compostos de teste foram preparados em placas com 384 poços de polipropileno com fundo claro (Greiner# 781280) com diluições consecutivas duas vezes. 4 µl destas diluições foram adicionadas a 105 µl de meio de cultura, depois da mistura da solução, 2 µl destas diluições foram adicionadas em cada poço das placas de células. A concentração final de DMSO em todos os poços era de 0,15%. As células foram incubadas
 30 a 37 ° C, 5% de CO₂ durante 72h.

- Após 72h de incubação com os compostos, cada placa foi desenvolvida e lida. O reagente CellTiter-Glo foi adicionado nas placas de ensaio utilizando-se um volume equiva-
 lente ao volume de cultura da célula nos poços. As placas foram agitadas durante aproxi-
 madamente dois minutos e incubadas na temperatura ambiente durante aproximadamente
 35 30 minutos e o sinal de quimiluminescência foi lido no leitor Analyst GT (Molecular Devices). Os resultados foram expressos como percentagem do t=0 e registrados contra a concentra-
 ção do composto. A inibição do crescimento da célula foi determinada para cada composto

registrando-se a resposta da dose com uma curva de parâmetro 4 ou 6 utilizando-se o programa XLfit e determinando-se a concentração que inibe 50% do crescimento da célula (gl50) com o Y min como o t=0 e Y max como o controle DMSO. O valor dos poços sem nenhuma célula foi subtraído de todas as amostras para a correção de referência.

5 Referencias adicionais:

Os compostos da invenção atual também podem ser testados para se determinar a sua atividade inibitória em P13K α , P13K δ , P13K β e P13K γ de acordo com as seguintes referências:

Para todas as isoformas P13K:

- 10 Clonagem, expressão, purificação, e caracterização das isoformas de fosfoinositídeos 3-quinase classe Ia humana: Meier, T. I.; Cook, J.A.; Thomas, J.E.; Radding, J.A.; Horn, C; Lingaraj, T.; Smith, M.C. Protein Expr. Purif., 2004, 35 (2) 218.

- Ensaio de polarização de fluorescência competitiva para a detecção da atividade de fosfoinositídeos quinases e fosfatase: Drees, B.E.; Weipert, A.; Hudson, H.; Ferguson, C.G; Chakravarty, L.; Prestwich, G.D. Comb. Chem. High Througput Screen., 2003,6 (4),321

Para P13K γ : WO 2005/011686 A1

Os compostos farmaceuticamente ativos dentro do escopo desta invenção são úteis como inibidores de P13 quinases em mamíferos, especialmente seres humanos necessitando dos mesmos.

- 20 A invenção atual, portanto, apresenta um método para o tratamento de doenças associadas com a inibição de P13 quinase, especialmente: distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaqueta, câncer, mobilidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição a enxerto e danos nos pulmões e outras
- 25 condições que requerem a modulação/inibição de P13 quinase, que são compostas da administração de um composto efetivo da fórmula (I) ou de um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável. Os compostos da fórmula (I) também apresentam um método de tratamento dos estados de doença indicados acima por causa da sua habilidade de atuarem como inibidores de P13. O fármaco poderá ser administrado a um
- 30 paciente necessitando do mesmo por qualquer rota convencional de administração, incluindo, mas não limitado a, intravenosa, intramuscular, oral, subcutânea, intradérmica, e parenteral.

- Os compostos farmaceuticamente ativos da invenção atual são incorporados em formas convenientes de dosagens, como cápsulas, tabletes, ou preparações injetáveis. São
- 35 utilizados veículos farmacêuticos sólidos ou líquidos. Os veículos sólidos incluem amido, lactose, diidrato de sulfato de cálcio, terra alba, sacarose, talco, gelatina, agar, pectina, acácia, estearato de magnésio e ácido esteárico. Veículos líquidos incluem xarope, óleo de

amendoim, azeite, solução salina, e água. Da mesma forma, o veículo ou diluente poderá incluir qualquer material de liberação prolongada, como gliceril monoestearato ou gliceril diestearato, sozinho ou com uma cera. A quantidade de veículo sólido varia largamente mas, de preferência, será cerca de 25 mg a cerca de 1 grama por unidade de dosagem.

- 5 Quando é utilizado um veículo líquido, a preparação estará na forma de um xarope, elixir, emulsão, cápsulas de gelatina macia, líquido injetável estéril como uma ampola, ou uma suspensão líquida aquosa ou não aquosa.

As preparações farmacêuticas são feitas de acordo com as técnicas convencionais do químico farmacêutico envolvendo mistura, granulação, compressão, quando necessário,
10 para formas de tablete, ou mistura, enchimento e dissolução dos ingredientes, conforme seja apropriado, para produzir os produtos orais ou parenterais desejados.

As doses dos compostos farmacêuticamente ativos inventados atualmente em uma unidade de dosagem farmacêutica conforme descrito acima serão uma quantidade eficaz, não tóxica, de preferência, escolhida da faixa de 0,001 - 100 mg/kg de composto ativo, de
15 preferência, 0,001- 50 mg/kg. Quando tratando um paciente humano necessitando de um inibidor de P13K, a dose escolhida, de preferência, é administrada 1 - 6 vezes por dia, oralmente ou parenteralmente. As formas preferidas de administração parenteral incluem a tópica, retal, transdérmica, através de injeção e continuamente por infusão. Tais unidades de dosagem oral para a administração humana, de preferência, contêm 0,05 a 3.500 mg de
20 composto ativo. A administração oral, que utiliza dosagens menores, é a preferida. A administração parenteral, em dosagens mais elevadas, no entanto, também pode ser utilizada quando for segura e conveniente para o paciente.

As dosagens ótimas a serem administradas poderão ser determinadas rapidamente por aqueles adestrados na arte e variarão com o inibidor específico de P13 quinase utilizado, a concentração da preparação, o modo de administração, e o progresso da condição da
25 doença. Fatores adicionais, dependendo do paciente específico que está sendo tratado, resultarão em uma necessidade de ajuste das dosagens, incluindo a idade do paciente, peso, dieta e tempo de administração.

O método desta invenção de indução da atividade inibidora de P13 quinase em mamíferos, incluindo seres humanos, é composto da administração a um indivíduo necessitando de tal atividade, de uma quantidade efetiva de modulação/inibição de P13 quinase de um composto farmacêuticamente ativo da invenção atual.

A invenção também apresenta o uso de um composto da fórmula (I) na fabricação de um medicamento para uso como inibidor de P13 quinase.

35 A invenção também apresenta o uso de um composto da fórmula (I) na fabricação de um medicamento para uso em terapia.

A invenção também apresenta o uso de um composto da fórmula (I) na fabricação

de um medicamento para uso no tratamento de distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaqueta, câncer, motilidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição a enxerto e danos nos pulmões.

- 5 A invenção também apresenta uma composição farmacêutica para uso como inibidor de P13 que é constituída de um composto da formula (I) e um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 10 A invenção também apresenta uma composição farmacêutica para uso no tratamento de distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaqueta, câncer, motilidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição a enxerto e danos nos pulmões, que é constituída por um composto da fórmula (I) e um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 15 Não são esperados efeitos toxicológicos inaceitáveis quando os compostos da invenção são administrados de acordo com a invenção atual.

Alem disso, os compostos farmacêuticamente ativos da invenção atual podem ser administrados em conjunto com outros ingredientes ativos, incluindo compostos conhecidos como tendo utilidade quando usados em combinação com um inibidor de P13 quinase.

- 20 Sem mais elaboração, acredita-se que uma pessoa adestrada na arte poderá, utilizando a descrição anterior, utilizar a invenção atual em toda a sua extensão. Os exemplos seguintes devem ser, portanto, considerados como meramente ilustrativos e não uma limitação do escopo da invenção atual de forma alguma.

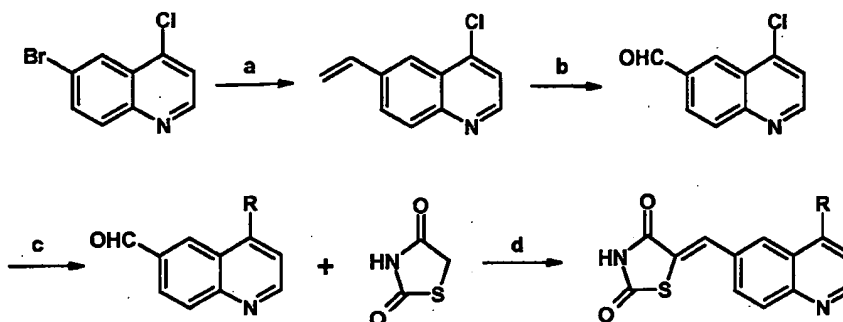
Detalhes das experiências

Preparação

- 25 Os derivados descritos aqui são preparados pelos métodos gerais descritos abaixo:

Esquemas/experiências

Esquema 1:

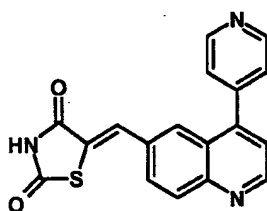


Condições: a) tributil(vinil)estanho, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dioxano, refluxo; b) OsO_4 , NaIO_4 , 2,6-lutidina, t-BuOH, dioxano, H_2O , rt; c) heteroarila (R) ácido borônico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2M

K_2CO_3 , DMF, 100 °C; d) 2,4-tiazolidinadiona, piperidina, AcOH, EtOH, μ wave, 150 ° C.

Exemplos:

Exemplo 1: (5Z)-5-{[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona



a) 4-cloro-6-etenilquinolina

5 Uma mistura de 6-bromo-4-cloroquinolina (6,52 g, 26,88 mmols; ver J. Med. Chem., 21, 268 (1978)), tributil(vinil)estanho (8,95 g, 28,22 mmols), e tetraquistrifenilfosfina paládio (0) (0,62 g, 0,54 mmols) em 1,4-dioxano (150 ml) foi colocada em refluxo durante 2,0 h, resfriada até a temperatura ambiente, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de expansão sobre sílica gel (0- 4% de MeOH:CH₂Cl₂) para produzir o
10 composto título (5,1 g) como um sólido amarelo claro. MS (ES+m/e 190 [M+H]⁺. Este material foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

b) 4-cloro-6-quinolinacarbaldéido

Uma mistura de 4-cloro-6-etenilquinolina (5,1 g, 26,88 mmols), 2,6-lutidina (5,76 g, 53,75 mmols), (meta) periodato de sódio (22,99 g, 107,51 mmols), e tetróxido de ósmio
15 (5,48 g de solução a 2,5% em terc-butanol, 0,538 mmols) em 1,4- dioxano:H₂O (350 ml de mistura a 3:1) foi agitada durante 3,5 horas na temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de expansão sobre sílica gel (CH₂Cl₂) para produzir o composto título (4,26 g, 83% durante duas etapas) como um sólido amarelo claro. MS(ES)+m/e 192 [M+H]⁺.

20 c) 4-(4-piridinil)-6-quinolinacarbaldéido

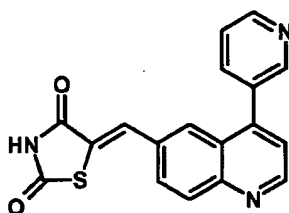
Uma mistura de 4-cloro-6-quinolinacarbaldéido (3,24 g, 16,92 mmols), ácido 4-piridilborônico (13,12 g, 25,38 mmols), tetraquistrifenilfosfina paládio (0) (0,978 g, 0,846 mmols), e K₂CO₃ aquoso a 2M (7,02 g, 50,76 mmols, 25,4 ml de solução a 2M) em DMF (100 ml) foi aquecida a 100 ° C durante 3,0 h e resfriada até a temperatura ambiente. A mis-
25 tura foi filtrada através de celite e a celite foi lavada com EtOAc. O filtrado foi transferido para um funil de separação, lavado com água e NaCl saturado, (Na₂SO₄) seco, filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de expansão sobre sílica gel (5% de MeOH:CH₂Cl₂) para produzir o composto título (2,03 g, 51%) como um sólido bronzeado. MS(ES)+ m/e 235 [M+H]⁺.

30 d) (5Z)-5-{[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona

Uma mistura de 4-(4-piridinil)-6-quinolinacarbaldéido (0,108 g, 0,463 mmols), 2,4-

tiazolidinadiona (0,0417 g, 0,356 mmols), piperidina (0,0303 g, 0,356 mmols), e ácido acético (0,0214 g, 0,356 mmols) em EtOH (5 ml) foi aquecida a 150 ° C durante 30 minutos em um forno de microondas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o precipitado resultante foi filtrado e seco em um funil Buchner para produzir o composto título (0,0594 g, 50%) como um sólido bronzeado. MS(ES)+ m/e 334 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppp 9,08 (d, J=4,42 Hz, 1H) 8,80 - 8,88 (m, 2H) 8,25 (d, J=8,72 Hz, 1H) 8,00 - 8,07 (m, 2H) 7,98 (s, 1H) 7,65 - 7,68 (m, 2H) 7,63 (d, J=4,42 Hz, 1H).

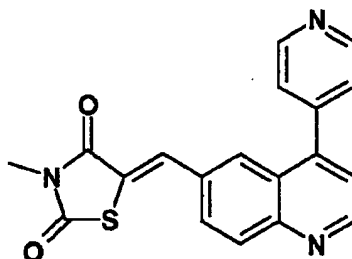
Exemplo 2: (5Z)-5-[[4-(3-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona



Seguindo-se o procedimento utilizado para preparar o exemplo 1, o composto título foi preparado substituindo-se o ácido 3- piridinilborônico por ácido 4-piridinilborônico

MS(ES)+ m/e 334 [M+H]⁺.

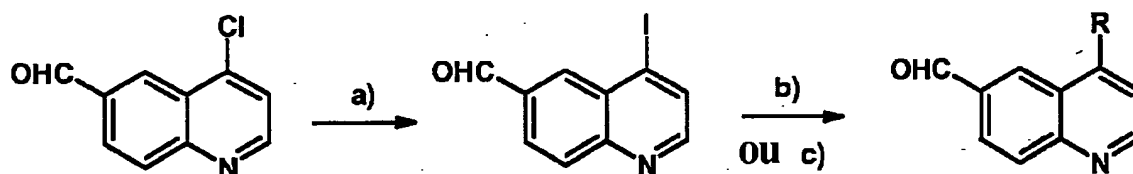
Exemplo 3: (5Z)-3-metil-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona



Seguindo-se o procedimento utilizado para preparar o exemplo 1, o composto título foi preparado substituindo-se 3-metil-1,3-tiazolidina-2,4-diona no lugar de 1,3-tiazolidina-2,4-diona, para produzir um sólido amarelo claro. MS(ES)+ m/e 348 [M+H]⁺.

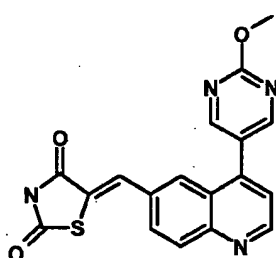
Alternativamente, alguns exemplos foram preparados através de um acoplamento Suzuki (ou Stille) mediado por paládio de um ácido heteroarila borônico (ou heteroarila estano) com 4-iodo-6-quinolinacarbaldeído (esquema II). O iodeto intermediário foi preparado tratando-se o cloreto correspondente com HCl 4N, seguido por iodeto de sódio. Os heteroaril aldeídos foram convertidos nos compostos título seguindo-se o mesmo procedimento utilizado para preparar o exemplo 1.

Esquema II;



Condições: a) HCl 4N em dioxano, rt, 5 min.; então NaI, 105 ° C, 18h; b) ácido heteroaril (R) borônico, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃ 2M, dioxano, 100 ° C ou c) tributil(heteroaril)estanho, Pd(PPh₃)₄, dioxano, refluxo.

Exemplo 4: (5Z)-5-[[4-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona



a) 4-iodo-6-quinolinacarbaldéido

Em um grande tubo de reação em uma solução de 4-cloro-6-quinolinacarbaldéido (4,26 g, 22,22 mmols) em propionitrila (125 ml) foi adicionado HCl 4N em dioxano (2 eq de HCl, 11,1 ml, 44,4 mmols). A solução foi agitada durante 15 minutos e carregada com 3 eq. de iodeto de sódio (10 g, 66 mmols). O tubo de reação foi selado e aquecido a 105 ° C durante a noite. A reação foi monitorada com LCMS. A reação foi deixada resfriar-se até a temperatura ambiente e então o produto foi filtrado e lavado com acetonitrila. O sólido bruto foi então colocado em um becher e foi adicionado bicarbonato de sódio saturado com agitação até um pH de 9,5. O sólido foi então extraído em cloreto de metileno. A camada de cloreto de metileno foi então lavada com água, secada sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo para produzir o composto título com 85% de rendimento.

b) 4-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-6-quinolinacarbaldéido

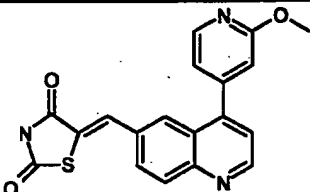
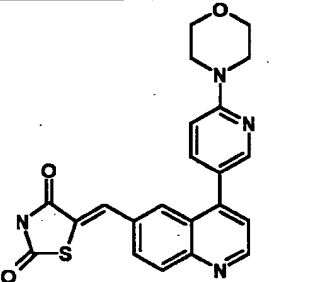
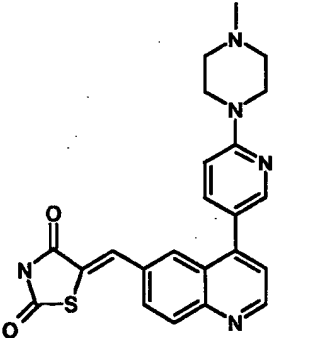
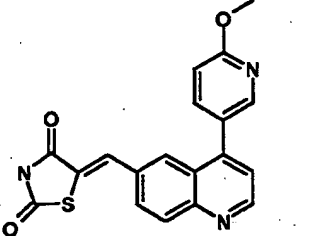
Uma mistura de ácido 6-(metiloxi)-3-piridinil borônico (225 mg, 1,5 mmols), 4-iodo-6-quinolinacarbaldéido (283 mg, 1 mmol), tetraquisfenilfosfina paládio (0) (57 mg, 0,05 mmols), K₂CO₃ aquoso a 2M (2,5 ml de uma solução a 2M), e dioxano (5 ml)) foi aquecida a 100 ° C durante 8h e resfriada até a temperatura ambiente. O dioxano foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em uma mistura a 2:1 de cloreto de metileno/água e a solução foi filtrada. A camada orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio e o produto bruto foi obtido pela decantação da solução e evaporação do cloreto de metileno. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com clore-

to de metileno/metanol (0-1% de gradiente de metanol) para produzir o composto título (250 mg, 95%). MS(ES)+ m/e 265 [M+H]⁺.

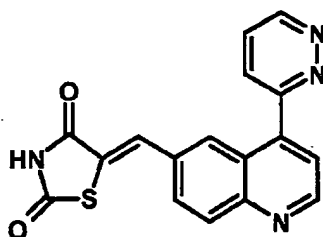
(5Z)-5-[[4-[2[(metiloxi)-5-piridinil]-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona foi então preparado seguindo-se o procedimento do exemplo 1d . MS(ES)+ m/e 365 [M+H]⁺.

5 Os compostos 5, 6, 7, e 8 são preparados seguindo-se o procedimento utilizado para preparar o

Exemplo 4:

Exemplo	Estrutura	MS(ES) [M+H] ⁺
5		364
6		419
7		432
8		364

Exemplo 9: (5Z)-5-[[4-(3-piridazinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona



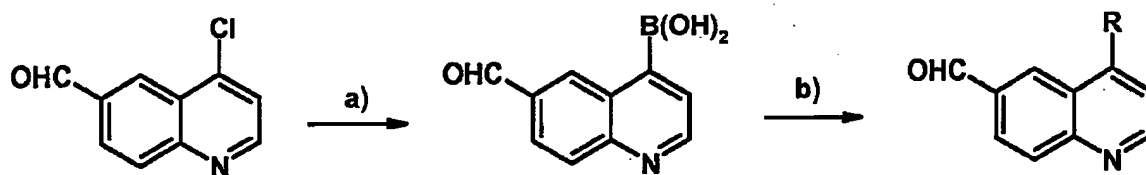
a) 4-(3-piridazinil)-6-quinolinacarbaldéido

Uma mistura de 4-iodo-6-quinolinacarbaldéido (142 mg, 0,5 mmols), 3-(tributylestanil)piridizina (220 mg, 0,6 mmols), e derivado de dicloro[1,1' bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (12,2 mg, 0,015 mmols) em dioxano (3 ml) foi aquecida a 100 ° C durante 5h e resfriada até a temperatura ambiente. 300 mg de sílica gel foram adicionadas na reação e o dioxano foi evaporado. O acumulado seco foi colocado no topo de uma coluna de 10 g de sílica, com recheio de cloreto de metileno, e foi eluída com (0-3% de MeOH:CH₂Cl₂) para produzir o composto título (170 mg, 72%) como um sólido. MS(ES)⁺ m/e 236 [M+H]⁺.

10 (5Z)-5-[[4-(3-piridazinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona foi então preparada seguindo-se o procedimento do exemplo 1d . MS(ES)⁺ m/e 335 [M+H]⁺.

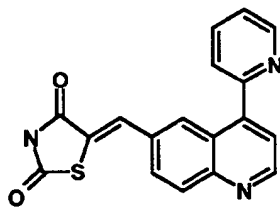
Foram preparados exemplos adicionais através de um acoplamento Suzuki mediado por paládio de um heteroaril brometo com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-quinolinacarbaldéido (esquema III). O boronato intermediário foi preparado por uma reação mediada por paládio (0) do cloreto correspondente. Os heteroaril aldeídos foram convertidos nos compostos título seguindo-se o mesmo procedimento usado para a preparação do exemplo 1.

Esquema III:



Condições: a) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, acetato de potássio, derivado de dicloro-[1,1' bis(difenilfosfino) ferroceno] paládio (II) diclorometano, dioxano, 100 ° C, 18h; b) heteroaril (R) brometo (1,3 q), tetraquisfenilfosfina paládio (0), K₂CO₃ aquoso a 2M, dioxano, 100 ° C, 8h.

Exemplo 10: (5Z)-5-[[4-(2-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona



a) 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-quinolina- carbaldeído

Uma mistura de 4-cloro-6-quinolinacarbaldeído (2,5 g, 13 mmols),

4,4,4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (7 g, 27 mmols), acetato de
 5 potássio (5 g, 39 mmols), e derivado de dicloro-[1,1' bis(difenilfosfino) ferroceno] paládio (II)
 diclorometano (530 mg, 0,065 mmols) em dioxano (30 ml) foi aquecida a 100 ° C durante
 18h e foi resfriada até a temperatura ambiente. O dioxano foi removido sob pressão reduzi-
 da e o resíduo foi dissolvido em uma mistura a 2:1 de acetato de etila/água e a solução foi
 filtrada. A camada orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio e o produto bruto foi
 obtido por decantação da solução e evaporação do acetato de etila. O produto bruto foi puri-
 10 ficado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (gradiente
 de 0-2% de metanol) para produzir o composto título (2,9 g, 78%).

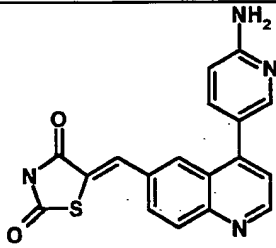
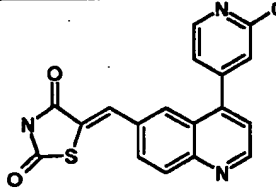
b) 4-(2-piridinil)-6-quinolinacarbaldeído

Uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-quinolinacarbaldeído
 (180 mg, 0,64 mmols), 2-bromopiridina (158 mg, 1,0 mmol), tetraquisfenilfosfina paládio (0)
 15 (38 mg, 0,0335 mmols), e K₂CO₃ aquoso a 2M (1 ml de uma solução a 2M), e dioxano (4
 ml)) foi aquecida a 100 ° C durante 8h e foi resfriada até a temperatura ambiente. O dioxano
 foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em uma mistura a 2:1 de cloreto
 de metileno/água e a solução foi filtrada. A camada orgânica foi separada e secada com
 sulfato de sódio e o produto bruto foi obtido pela decantação da solução e evaporação do
 20 cloreto de metileno. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se
 com cloreto de metileno/metanol (gradiente de 0- 2% de metanol) para produzir o composto
 título (80 mg, 65%). MS(ES)+ m/e 235 [M+H]⁺.

(5Z)-5-([4-(2-piridinil)-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona foi então pre-
 parado seguindo-se o procedimento do exemplo 1d . MS(ES)+ m/e 334 [M+H]⁺.

25 Os compostos 11 e 12 são preparados seguindo-se o procedimento usado para
 preparar

Exemplo 10:

Exemplo	Estrutura	MS(ES) [M+H] ⁺
11		349
12		350

Os compostos dos exemplos seguintes são feitos rapidamente de acordo com os esquemas I ou através de métodos análogos.

Composição da cápsula de exemplo

- Uma forma de dosagem oral para a administração da invenção atual é produzida enchendo-se uma cápsula de gelatina rígida standard de dois pedaços, com os ingredientes nas proporções mostradas na tabela I abaixo.

Tabela I

<u>INGREDIENTES</u>		<u>QUANTIDADES</u>
	(5Z)-5-([4-(2-piridinil)-6-quinolinil] metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona	25 mg
10	Lactose	55 mg
	Talco	16 mg
	Estearato de magnésio	4 mg

Composição parenteral injetável de exemplo

- Uma forma injetável para a administração da invenção atual é produzida pela agitação de 1,5% em peso de (5Z)-5-([4-(4-piridinil)-6-quinolinil] metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona em 10% por volume de propileno glicol em água.

Composição de tablete de exemplo

- Sacarose, diidrato de sulfato de cálcio e um inibidor de P13K conforme mostrado na tabela II abaixo, são misturados e granulados nas proporções mostradas com uma solução de gelatina a 10%. Os grânulos úmidos são peneirados, secados, misturados com o amido, talco e ácido esteárico; são peneirados e comprimidos em um tablete.

Tabela II

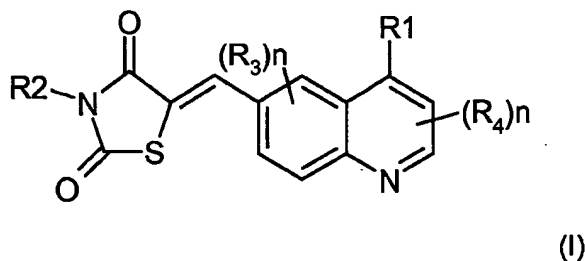
<u>INGREDIENTES</u>	<u>QUANTIDADES</u>
---------------------	--------------------

	(5Z)-5-{[4-(2-piridinil)-6-quinolinil] metilideno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona	20 mg
	Diidrato de sulfato de cálcio	30 mg
	Sacarose	4 mg
	Amido	2 mg
5	Talco	1 mg
	Ácido estearico	0,5 mg

Embora as realizações preferidas da invenção sejam ilustradas pelo acima, deve ser entendido que a invenção não é limitada pelas instruções precisas apresentadas aqui e que é reservado o direito a todas as modificações oriundas do escopo das reivindicações que se seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter a fórmula (I):



na qual

R1 é heteroarila ou heteroarila substituído;

5

R2 é escolhido de um grupo consistindo de:

hidrogênio, alquila C1-C6, alquila substituído, arila, arila substituído, arilalquila, arilalquila substituído;

cada R3 e R4 é escolhido independentemente de: hidrogênio, halogênio, acila, amino, amino substituído, alquila C1-6, alquila C1-6 substituído, cicloalquila C3-7, cicloalquila C3-7 substituído, heterocicloalquila C3-7, heterocicloalquila substituído C3-7, alquilcarboxila, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, arilalquila, arilalquila substituído, arilcicloalquila, substituído, trifluormetila, arilcicloalquila, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituído, ciano, hidroxila, alcóxila, nitro, aciloxila, acilamino e ariloxila;

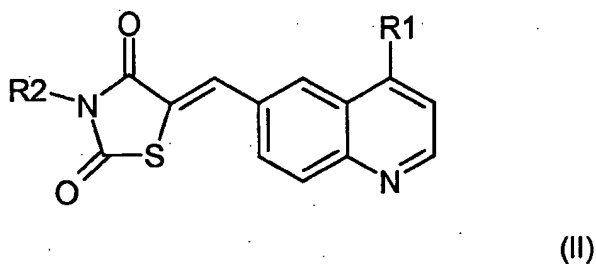
10

n é 0-2 ;

15

e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmacologicamente aceitável.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser escolhido de um composto da fórmula (II)



na qual

R1 é heteroarila ou heteroarila substituído;

20

R2 é escolhido de um grupo consistindo de: hidrogênio, alquila C1-C6, alquila substituído, arila, arila substituído, arilalquila, e arilalquila substituído;

e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmacologicamente aceitável.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de R2 ser hidrogênio, e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmacologicamente aceitável.

25

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de R1 ser um heteroarila monocíclico opcionalmente substituído; e/ou um sal, nitrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser escolhido de um grupo consistindo de:

(5Z)-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-3-metil-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(3-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(2-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

10 (5Z)-5-([4-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-([4-[2-(metiloxi)-4-piridinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(6-amino-3-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(2-oxo-1,2-diidro-4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

15 (5Z)-5-([4-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-([4-[6-(4-metil-piperazinil)-3-piridinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;

(5Z)-5-[[4-(3-piridazinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona; e

20 (5Z)-5-([4-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona; e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável.

6. Composto, de acordo com a fórmula (I), **CARACTERIZADO** pelo fato de ser escolhido de um grupo consistindo de:

25 (5Z)-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável.

7. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de ser composta de um composto de acordo com a reivindicação 1 a 2 é um veículo farmaceuticamente aceitável.

8. Método de inibição de um ou mais fosfatoinositídeos 3- quinases (P13Ks) em um mamífero; **CARACTERIZADO** pelo fato de ser composto da administração a um mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula (I) e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável conforme definido na reivindicação 1.

9. Método de tratamento de um ou mais estados de doença, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser escolhido de um grupo consistindo de: distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaqueta, câncer, motilidade de esperma, rejeição a transplante, rejeição a enxerto e danos nos pulmões, em uma mamí-

fero, cujo método é composto da administração a esse mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a reivindicação 2.

10. Método de tratamento de câncer, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser composto da administração conjunta de um composto de acordo com a reivindicação 1; e/ou um sal, 5 hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável; e pelo menos um agente anti-neoplástico, como um escolhido de um grupo consistindo de agentes anti-microtubulares, complexos de coordenação de platina, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inibidores de topoisomerase II, anti-metabolitos, inibidores de topoisomerase, hormônios e análogos de hormônios, inibidores de rotas de transdução de sinal, inibidores de angiogênese de tirosina quinase não receptora, agentes imunoterapêuticos, agentes apoptóticos, e 10 inibidores de sinalização de ciclo de célula.

11. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato do estado de doença ser escolhido de um grupo consistindo de: esclerose múltipla, psoríase, artrite reumatóide, lupus erimatoso sistêmico, doença inflamatória do intestino grosso, inflamação do pulmão, trombose, infecção/inflamação no cérebro, meningite e encefalite. 15

12. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato do estado de doença ser escolhido de um grupo consistindo de: doença de Alzheimer, doença de Huntington, trauma CNS, derrame e condições isquêmicas.

13. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato do estado de doença ser escolhido de um grupo consistindo de: aterosclerose, hipertrofia do coração, disfunção do miócito cardíaco, pressão elevada do sangue e vaso constrição. 20

14. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato do estado de doença ser escolhido de um grupo consistindo de: doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose de choque anafilático, psoríase, doenças alérgicas, asma, derrame, reperfusão-isquemia, agregação/ativação de plaqueta, atrofia/hipertrofia muscular do esqueleto, recrutamento de leucócitos em tecido cancerígeno, angiogênese, metastase invasiva, melanoma, sarcoma de Kaposi, infecções bacterianas e virulentas agudas e crônicas, sepsia, rejeição 25 a transplante, rejeição a enxerto, glomérulo esclerose, glomérulo nefrite, fibrose renal progressiva, ferimentos endoteliais e epiteliais no pulmão, e inflamação das vias respiratórias do pulmão. 30

15. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato da doença ser câncer.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato do câncer ser escolhido de um grupo consistindo de: cérebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, doença de Cowden, doença de Lhermitte-Duclos, seios, câncer inflamatório do seio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cólon, cabeça e pescoço, rins, pulmão, fígado, melanoma, 35

ovário, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de célula gigante do osso, e tireóide.

17. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADO** pelo fato da doença ser escolhida de um grupo consistindo de: câncer do ovário, câncer pancreático, câncer do seio, câncer da próstata e leucemia.

18. Método, de acordo com qualquer das reivindicações 9 a 17, **CHARACTERIZADO** pelo fato do mamífero ser humano.

19. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato da referida P13 quinase ser uma P13 α .

20. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato da referida P13 quinase ser uma P13 γ .

21. Método, de acordo com qualquer das reivindicações 8 a 17, **CHARACTERIZADO** pelo fato do referido composto ser escolhido de:

- (5Z)-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-3-metil-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-5-[[4-(3-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-5-[[4-(2-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-5-([4-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-5-([4-[2-(metiloxi)-4-piridinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-5-[[4-(6-amino-3-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-5-[[4-(2-oxo-1,2-diidro-4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-5-([4-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-5-([4-[6-(4-metil-piperazinil)-3-piridinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
- (5Z)-5-[[4-(3-piridazinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona; e
- (5Z)-5-([4-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-6-quinolinil]metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona; e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável.

22. Método, de acordo com qualquer das reivindicações 8 a 17, **CHARACTERIZADO** pelo fato do referido composto ser escolhido de um grupo consistindo de:

(5Z)-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, e/ou um sal, solvato, hidrato, ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável.

23. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato do composto de acordo com a reivindicação 1, e/ou um sal, hidrato, solvato ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável, ser administrado em uma composição farmacêutica.

RESUMO

"DERIVADOS DE TIAZOLIDINADIONA COMO INIBIDORES DE P13 QUINASE"

É inventado um método de inibição da atividade/ função de P13 quinases utilizando derivados de tiazolidinadiona. É também inventado um método para o tratamento de um ou mais estados de doença escolhidos de: distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatite, falha múltipla dos órgãos, doenças dos rins, agregação de plaquetas, câncer, motilidade de esperma, rejeição de transplante, rejeição de enxerto e danos no pulmão, através da administração de derivados de tiazolidinadiona.