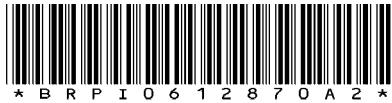




República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0612870-0 A2



* B R P I 0 6 1 2 8 7 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 13/07/2006
(43) Data da Publicação: 30/11/2010
(RPI 2082)

(51) Int.CI.:
A61K 31/395
A61P 35/00
A61P 11/06
A61P 37/08

(54) Título: USO DE HIDROQUINONA ANSAMICINS E COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA

(30) Prioridade Unionista: 13/07/2005 US 11/180,314

(73) Titular(es): INFINITY DISCOVERY, INC.

(72) Inventor(es): Asimina T. Georges Evangelinos, David Grayzel, Emmanuel Normant, James L. Wright, James R. Porter, Jeffrey K. Tong, Julia Brain, Julian Adams, Louis Grenier, Roger H. Pak, Vito Palombella, Yun Gao

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006027113 de 13/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/009007 de 18/01/2007

(57) Resumo: USO DE HIDROQUINONA ANSAMICINS E COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA. A presente invenção proporciona usos de compostos de hidroquinona ansamicin para a fabricação de composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios, tais como câncer, pela administração.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE HIDROQUINONA ANSAMICINS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido é uma continuação em parte do Pedido de Patente 5 dos Estados Unidos Nº de Série 11/180.314, depositado em 13 de julho de 2005; o relatório descritivo do qual é, desse modo, incorporado em sua totalidade.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A proteína de choque térmico 90 ("Hsp90") é uma proteína altamente abundante que é essencial para viabilidade da célula, e exibe funções de proteção duplas (*J. Cell Biol.* (2001) 154:267-273, *Trends Biochem. Sci.* (1999) 24:136-141). Ela desempenha um papel-chave na resposta a tensão celular pela interação com muitas proteínas após sua conformação nativa ter sido alterada por várias tensões ambientais, tal como, choque térmico, assegurando dobramento de proteína adequado, e impedindo agregação não-específica (*Pharmacological Rev.* (1998) 50:493-513). Em adição, resultados recentes sugerem que a Hsp90 pode também desempenhar um papel no tamponamento contra os efeitos de mutação, presumivelmente pela correção do dobramento inapropriado de proteínas mutantes (*Nature* (1998) 20 396:336-342). Contudo, a Hsp90 também tem um papel regulatório importante sob condições fisiológicas normais, e é responsável pela estabilidade conformacional, e maturação de um número de proteínas clientes específicas, do qual cerca de 40 são conhecidas (Ver, *Expert. Opin. Biol. Ther.* (2002) 2:3-24). Os antagonistas de Hsp90 estão atualmente sendo expostos 25 em um grande número de contextos biológicos onde um efeito terapêutico pode ser obtido para uma condição ou distúrbio pela inibição de um ou mais aspectos de atividade de Hsp90. Embora o foco principal tenha sido em distúrbios proliferativos, tais como cânceres, o uso de antagonistas de Hsp90 para tratar outras condições está sendo explorado.

30 A geldanamicin é um lactam macrocíclico que é um membro da família de ansamicins contendo benzoquinona de produtos naturais. A potência nanomolar da geldanamicin e seletividade aparente para matar célu-

las tumorais, bem como a descoberta que seu alvo-principal em células mamíferas é Hsp90, têm estimulado o interesse em seu desenvolvimento como fármaco anticâncer. Contudo, a solubilidade extremamente baixa destas moléculas e a associação de hepatotoxicidade com a administração de geldanamicins têm conduzido a dificuldades no desenvolvimento de um agente aprovável para aplicações terapêuticas. Em particular, a geldanamicin tem pobre solubilidade em água, tornando-a difícil de distribuir em doses terapêuticamente efetivas. Conseqüentemente, permanece uma necessidade de se descobrir análogos mais solúveis de ansamicins contendo benzoquinona.

10 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a métodos para tratamento e modulação de distúrbios associadas com hiperproliferação, tal como câncer.

Em um aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de uma condição anormal em um mamífero, onde a condição anormal está associada com uma aberração em uma trajetória de transdução de sinal mediada por um cKit kinase. O método compreende a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de hidroquinona ansamicin. A condição anormal pode ser selecionada a partir do grupo consistindo em mastocitose, a presença de um ou mais tumores de mastócito de mama haste, asma, rinite crônica associada à alergia, e a presença de um ou mais tumores estromais gastrointestinais.

Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de um distúrbio mieloproliferativa em um mamífero, onde o método compreende a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de hidroquinona ansamicin. O distúrbio mieloproliferativo pode ser selecionado a partir do grupo consistindo em trombocitemia essencial, metaplasia mielóide agnogênica, policitemia vera, e síndrome hipereosinofílica.

Em outro aspecto a invenção caracteriza um método de tratamento de uma condição anormal em um mamífero, onde a condição anormal está associada com uma aberração em uma trajetória de transdução de sinal mediada por PDGFR α , onde o método compreende a etapa de administrar

ao mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de hidroquinona ansamicin.

Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de um distúrbio hiperproliferativo, compreendendo a etapa de administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de hidroquinona ansamicin, onde o distúrbio hiperproliferativo está associado com uma aberração em uma trajetória de transdução de sinal mediada por uma proteína mutante; ou por uma proteína de função de ganho mutante, por exemplo, EGFR, VEGFR, Flt-3, Her-2 ou b-Raf. O distúrbio pode 5 ser selecionada a partir do grupo consistindo em mieloma múltiplo, leucemia mielóide aguda, a presença de pelo menos um tumor estromal gastrointestinal, câncer de seio, câncer de pulmão de célula não-pequena, carcinoma de célula renal, melanoma, e câncer de próstata.

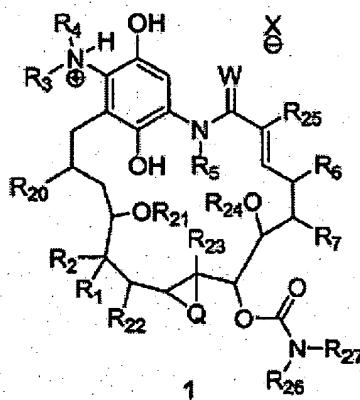
Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de um distúrbio hiperproliferativo, compreendendo a etapa de administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de hidroquinona ansamicin, onde o distúrbio hiperproliferativo está associado com uma aberração em uma trajetória de transdução de sinal mediada por uma proteína de fusão, por exemplo, Bcr-Abl, Trp-Met, ou Runx1-20 Eto. O distúrbio pode ser leucemia mielóide crônica.

Em ainda outro aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de um distúrbio hiperproliferativo, compreendendo a etapa de administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de hidroquinona ansamicin, onde o distúrbio hiperproliferativo está 25 associado com uma aberração em uma trajetória de transdução de sinal mediada por uma proteína cliente de Hsp90, por exemplo, Chk1, telomerase, Hiflo, MMP2, Met, FAK, RIP, PLK, ou NPM-AL.

A invenção também caracteriza um método de tratamento de um distúrbio hiperproliferativo, compreendendo a etapa de administrar a um 30 mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de hidroquinona ansamicin, onde o distúrbio hiperproliferativo está associado com uma proteína selecionada a partir do grupo consistindo em Zap-70, Akt,

Her2; IKK e NF-kappaB.

Os aspectos da invenção podem incluir uma ou mais das seguintes características: o mamífero pode ser um ser humano; o modo de administração pode ser por inalação, oral, intravenosa, sublingual, ocular, transdermal, retal, vaginal, tópica, intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutânea, administração bucal; e o composto hidroquinona ansamicin pode ser representado pela fórmula 1:



ou a base livre deste;

no qual independentemente para cada ocorrência:

10 W é oxigênio ou enxofre;
 Q é oxigênio, NR, N(acila), ou uma ligação;
 X- é uma base conjugada de um ácido farmaceuticamente aceitável;

15 R para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila;

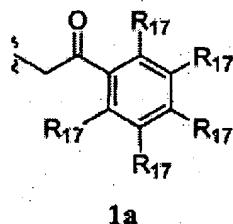
R₁ é hidroxila, alcoxila, -OC(O)R₈, -OC(O)R₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄, ou haleto; e R₂ é hidrogênio, alquila, ou aralquila;

20 ou R₁ e R₂ tomados juntos, junto com o carbono ao qual eles estão ligados, representam -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)-, ou -(C=N-R)-;

R₃ e R₄ são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, e -[(CR₂)_p]-R₁₆;

ou R_3 tomado junto com R_4 representa um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 membrado;

R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, aralquila, e um grupo tendo a fórmula 1a:



5 no qual R_{17} é selecionado independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, haleto, hidroxila, alcóxi, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxila, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$, e $-CH_2O$ -heterociclica;

10 R_6 e R_7 são ambos hidrogênio; ou R_6 e R_7 tomados juntos formam uma ligação;

R_8 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou $[(CR_2)_p]-R_{16}$;

15 R_9 é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou $[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{10} e R_{11} são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, e $[(CR_2)_p]-R_{16}$; e R_{10} e R_{11} tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados representam um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 membrado;

R_{12} é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou $[(CR_2)_p]-R_{16}$;

25 R_{13} e R_{14} são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou $[(CR_2)_p]-R_{16}$; ou R_{13} e R_{14} tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados representam um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 membrado;

R_{16} para cada ocorrência é independentemente selecionado a

partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, acilamino, -N(R₁₈)COR₁₉, -N(R₁₈)C(O)OR₁₉, -N(R₁₈)SO₂(R₁₉), -CON(R₁₈)(R₁₉), -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -SO₂N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)(R₁₉), -OC(O)OR₁₈, -COOR₁₈, -C(O)N(OH)(R₁₈), -OS(O₂)OR₁₈, SO₂-OR₁₈, -OP(O)(OR₁₈)(OR₁₉), -N(R₁₈)P(O)(OR₁₈)(OR₁₉), e

5 -P(O)(OR₁₈)(OR₁₉);

p é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

R₁₈ para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila;

10 R₁₉ para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou R₁₈ tomado junto com R₁₉ representam um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 membros;

15 R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄ e R₂₅ para cada ocorrência são independentemente alquila;

R₂₃ é alquila, -CH₂OH, -CHO-, -COOR₁₈, ou CH(OR₁₈)₂;

R₂₆ e R₂₇ para cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, 20 heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila;

e a estereoquímica absoluta em um centro estereogênico de fórmula 1 pode ser R ou S, ou uma mistura destes, e a estereoquímica de uma ligação dupla pode ser E ou Z, ou uma mistura destes. Em particular, o composto hidroquinona ansamicin pode ser 17-alilamino-17-demetóxi-18,21-dihidrogeldamycin, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, tal como o sal cloridrato de 17-alilamino-17-demetóxi-18,21-dihidrogeldanamicin.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

As definições de termos usados aqui são significativas para incorporar as definições do estado da técnica atual reconhecidas para cada termo nos campos químicos e farmacêuticos. Onde apropriado, exemplificação é provida. As definições se aplicam aos termos conforme eles são usados;

dos através de todo este relatório, a menos que de outro modo limitado a exemplos específicos, ou individualmente, ou como parte de um grupo maior.

Onde a estereoquímica não é especificamente indicada, todos os estereoisômeros dos compostos da invenção são incluídos dentro do escopo desta invenção, como compostos puros, bem como misturas destes. A menos que de outro modo indicado, enantiômeros individuais, diastereômeros, isômeros geométricos, e combinações e misturas destes são todos envolvidos pela presente invenção. Formas cristalinas polimórficas e solvatos são também envolvidos dentro do escopo desta invenção.

Conforme aqui usado, o termo "benzoquinona ansamicin" refere-se a um composto compreendendo uma lactam macrocíclica, compreendendo adicionalmente somente uma lactam no anel e uma porção de benzoquinona no anel de lactam, no qual a porção de benzoquinona tem pelo menos um substituinte de nitrogênio, no qual pelo menos um substituinte de nitrogênio é parte da referida porção de amido no anel de lactam. Exemplos específicos de benzoquinona ansamicin que ocorrem naturalmente incluem, mas não estão limitados a, geldamicin e herbimicin. O termo "análogo de geldamicin" refere-se a uma benzoquinona ansamicin que pode ser derivada de geldamicin, por exemplo, por manipulação química; por exemplo, 17-alilamino-17-demetoxigeldamicin (17-AAG) ou 17-(2-dimetilaminoetila) amino-17-demetoxigeldamicin (17-DMAG). Conforme aqui usado, o termo "hidroquinona ansamicin" refere-se a uma benzoquinona ansamicin na qual a porção de benzoquinona foi reduzida (uma redução de dois elétrons) à porção de hidroquinona correspondente. Um exemplo de tal redução em um sistema simplificado é a redução de dois elétrons de benzoquinona em hidroquinona.

Conforme aqui usado, o termo "isolado" significa que o composto não está em uma célula ou organismo, e o composto é separado de algum ou de todos os componentes que tipicamente o acompanham na natureza.

Conforme aqui usado, o termo "puro" significa que a amostra isolada contém pelo menos 60% em peso do composto. Preferivelmente, a

amostra isolada contém pelo menos 70% em peso do composto. Mais preferivelmente, a amostra isolada contém pelo menos 80% em peso do composto. Ainda mais preferivelmente, a amostra isolada contém pelo menos 90% em peso do composto. Mais preferivelmente, a amostra isolada contém pelo 5 menos 95% em peso do composto. A pureza de uma amostra isolada de um composto pode ser acessada por um número de métodos ou uma combinação deles; por exemplo, cromatografia instantânea ou preparativa de camada delgada, espectrometria de massa, HPLC, análise de RMN, e similares.

O termo "heteroátomo" é reconhecido na técnica, e refere-se a 10 um átomo de qualquer elemento outro do que carbono ou hidrogênio. Heteroátomos ilustrativos incluem boro, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre e selênio.

O termo "alquila" é reconhecido na técnica, e inclui grupos alifáticos saturados, incluindo grupo alquila de cadeia reta, grupos alquila de cadeia ramificada, grupos cicloalquila (alicíclico), grupos cicloalquila alquila substituídos, e grupos cicloalquila alquila substituída. Em certas concretizações, uma alquila de cadeia reta ou de cadeia ramificada tem cerca de 30 ou pouco menos átomos de carbono em seu suporte (por exemplo, C₁-C₃₀ para cadeia ramificada), e alternativamente 20 ou pouco menos. Do mesmo modo, as cicloalquilas têm de cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono em sua estrutura de anel, e alternativamente cerca de 5, 6 ou 7 carbonos na estrutura de anel.

A menos que o número de carbonos seja, de outro modo especificado, "alquila inferior" refere-se a um grupo alquila, conforme definido acima, mas tendo de um a cerca de dez carbonos, alternativamente de um a cerca de seis átomos de carbono em sua estrutura de suporte. Do mesmo modo, "alquila inferior" e "alquinila inferior" têm comprimentos de cadeia similares.

O termo "aralquila" é reconhecido na técnica, e refere-se a um 30 grupo alquila substituído com um grupo arila (por exemplo, um grupo aromático ou heteroaromático).

Os termos "alquenila" e "alquinila" são reconhecidos na técnica,

e se referem a grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento, e possível substituição aos alquis acima descritos, mas que contêm pelo menos uma dupla ou tripla ligação respectivamente.

O termo "arila" é reconhecido na técnica, e refere-se a grupos aromáticos de anel simples 5-, 6- e 7-membrado que podem incluir de zero a quatro heteroátomos, por exemplo, benzeno, naftaleno, antraceno, pireno, pirrole, furano, tiofeno, imidazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, pirdazina e pirimidina, e similares. Aqueles grupos arila tendo heteroátomos na estrutura de anel podem também serem referidos como "heterociclos arila" ou "heteroaromáticos". O anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições de anel com tais substituintes conforme descrito acima, por exemplo, halogênio, azida, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, alcóxi, alcoxila, amino, nitro, sulfidrila, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, sulfonamido, cетона, aldeído, éster, heterociclica, porções aromáticas ou heteroaromáticas, -CF₃, -CN, ou similares. O termo "arila" também inclui sistemas de anel policíclico tendo dois ou mais anéis cílicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis de união (os anéis são "anéis fundidos") nos quais pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo, os outros anéis cílicos podem ser cicloalquis, cicloalquenis, cicloalquinis, aris e/ou heterociclis.

O termo "heterociclica", "heteroarila", ou "grupo heterocíclico" são reconhecidos na técnica, e se referem a estruturas de anel 3- a cerca de 10-membros, alternativamente anéis 3- a cerca de 7-membros, cujas estruturas de anel incluem um a quatro heteroátomos. Os heterociclos podem também serem policíclicos. Os grupos heterociclicas incluem, por exemplo, tiofeno, tian-treno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxanteno, pirrole, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindole, índole, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fena-sazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactams, tais como azetidino-

nas e pirrolidinonas, sultams, sultonas, e similares. O anel heterocíclico pode ser substituído em uma ou mais posições com tais substituintes conforme descrito acima, como, por exemplo, halogênio, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, amino, nitro, sulfidrila, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, cetona, aldeído, éster, um heterociclila, uma porção aromática ou heteroaromática, -CF₃, -CN, ou similares.

O termo "mutado" geralmente significa que a atividade de uma proteína é mais baixa ou mais alta do que a proteína tipo não-cultivada. "Mutado" pode também significar que uma proteína é mudada, tal que ela não pode mais interagir com um par de ligação natural.

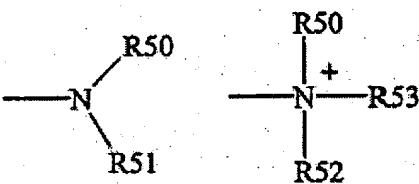
O termo "opcionalmente substituído" refere-se a um grupo químico, tal como alquila, cicloalquila arila, e similares, no qual um ou mais hidrogênio pode(m) ser substituído(s) com um substituinte conforme aqui descrito, por exemplo, halogênio, azida, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, alcoxila, amino, nitro, sulfidrila, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, sulfonamido, cetona, aldeído, éster, heterociclila, porções aromáticas ou heteroaromáticas, -CF₃, -CN, ou similares.

Os termos "policiclila" ou "grupo policíclico" são reconhecidos na técnica, e se referem a dois ou mais anéis (por exemplo, cicloalquis, cicloalquenis, cicloalquinis, aris e/ou heterociclicas) em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis de união, por exemplo, os anéis são "anéis fundidos". Os anéis que são unidos através de átomos não-adjacentes são denominados "anéis em ponte". Cada um dos anéis do policiclo pode ser substituído com tais substituintes conforme descrito acima, como, por exemplo, halogênio, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, amino, nitro, sulfidrila, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, cetona, aldeído, éster, um heterociclila, uma porção aromática ou heteroaromática -CF₃, -CN, ou similares.

O termo "carbociclo" é reconhecido na técnica, e refere-se a um anel aromático ou não-aromático no qual cada átomo do anel é carbono.

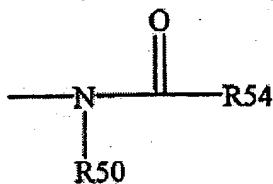
O termo "nitro" é reconhecido na técnica, e refere-se a $-\text{NO}_2$; o termo halogênio é reconhecido na técnica e refere-se a $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ ou $-\text{I}$; o termo "sulfidrila" é reconhecido na técnica, e refere-se a $-\text{SH}$; o termo "hidroxila" significa $-\text{OH}$; e o termo "sulfonila" é reconhecido na técnica, e refere-se a $-\text{SO}_2^-$. "Haleto" designa o ânion correspondente dos halogênios, e "pseudohaletos" tem a definição colocada em 560 de "Advanced Inorganic Chemistry" por Cotton e Wilkinsons.

Os termos "amina" e "amino" são reconhecidos na técnica, e se referem a aminas ambas não-substituídas e substituídas, por exemplo, uma porção que pode ser representada pelas fórmulas gerais:



no qual R50, R51 e R52 cada um representa independentemente um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$, ou R50 e R51, tomados juntos com o átomo de N ao qual eles estão fixados completam um heterociclo tendo 4 a 8 átomos de carbono na estrutura de anel; R61 representa um arila, um cicloalquila, um cicloalquenila, um heterociclo ou um policiclo; e m é zero ou um inteiro na faixa de 1 a 8. Em outras concretizações, R50 e R51 (e opcionalmente R52) cada um representa independentemente um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, ou $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$. Desse modo, o termo "alquamina" inclui um grupo amina, conforme definido acima, tendo uma alquila substituída ou não-substituída fixado a este, isto é, pelo menos um de R50 e R51 é um grupo alquila.

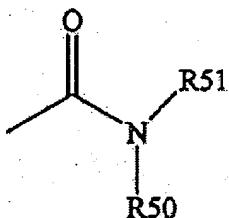
O termo "acilamino" é reconhecido na técnica, e refere-se a uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



no qual R50 é conforme definido acima, e R54 representa um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, ou $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$, onde m e R61 são conforme

definidos acima.

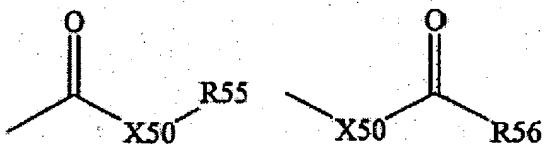
O termo "amido" é reconhecido na técnica como um carbonila amino substituído, e inclui uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



- 5 no qual R50 e R51 são conforme definidos acima. Certas concretizações da amida na presente invenção não incluirão imidas que podem ser instáveis.

O termo "alquiltio" refere-se a um grupo alquila, conforme definido acima, tendo um radical de enxofre fixado ao mesmo. Em certas concretizações, a porção "alquiltio" é representada por um de -S-alquila, -S-alquenila, -S-alquinila, e -S-(CH₂)_mR61, no qual m e R61 são definidos acima. Os grupos alquiltio representativos incluem metiltio, etila tio, e similares.

O termo "carboxila" é reconhecido na técnica, e inclui tais porções como podem ser representadas pelas fórmulas gerais:



no qual X50 é uma ligação, ou representa um oxigênio ou um enxofre, e R55
 15 e R56 representam um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, ou -(CH₂)_m-R61, ou um sal farmaceuticamente aceitável, R56 representa um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, ou -(CH₂)_m-R61, onde m e R61 são definidos acima. Onde X50 é um oxigênio e R55 ou R56 não é hidrogênio, a fórmula representa um "éster". Onde X50 é um oxigênio e R55 é conforme definido
 20 acima, a porção é referida aqui como um grupo carboxila, e particularmente quando R55 é hidrogênio, a fórmula representa um "ácido carboxílico". Onde X50 é um oxigênio e R56 é hidrogênio, a fórmula representa um "formato". Em geral, onde o átomo de oxigênio da fórmula acima é substituído por enxofre, à fórmula representa um grupo "tiocarbonila". Onde X50 é um enxofre
 25 e R55 ou R56 não é hidrogênio, a fórmula representa um "tioléster". Onde

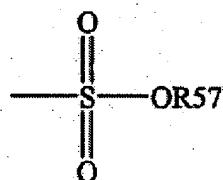
X50 é um enxofre e R55 é hidrogênio, a fórmula representa um "ácido tiol-carboxílico". Onde X50 é um enxofre e R56 é hidrogênio, a fórmula representa um "tiolformato". Por outro lado, onde X50 é uma ligação, e R55 não é hidrogênio, a fórmula acima representa um grupo "cetona". Onde X50 é uma ligação e R55 é hidrogênio, a fórmula acima representa um grupo "aldeído".

O termo "carbamoíla" refere-se a $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NRR}'$, onde R e R' são independentemente H, grupos alifáticos, grupos arila ou grupos heteroarila.

O termo "oxo" refere-se a um oxigênio carbonila (=O).

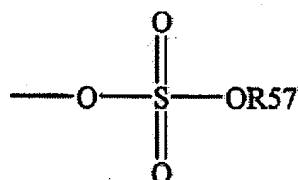
Os termos "alcoxila" ou "alcoxi" são reconhecidos na técnica, e se referem a um grupo alquila, conforme definido acima, tendo um radical oxigênio fixado ao mesmo. Grupos alcoxila representativos incluem metóxi, etóxi, propilóxi, terc-butóxi, e similares. Um "éter" é dois hidrocarbonetos covalentemente ligados por um oxigênio. Conseqüentemente, o substituinte de uma alquila que torna aquela alquila um éter é ou se assemelha a um alcoxi-la, tal como podem ser representados por um de $-\text{O-}\text{alquila}$, $-\text{O-}\text{alquenila}$, $-\text{O-}\text{alquinila}$, $-\text{O-(CH}_2\text{)}_m\text{-R61}$, onde m e R61 são conforme descritos.

O termo "sulfonato" é reconhecido na técnica, e refere-se a uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



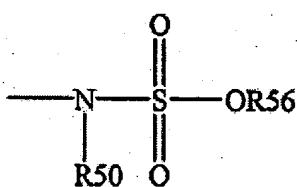
em que R57 é um par de elétrons, hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou arila.

O termo "sulfato" é reconhecido na técnica, e inclui uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



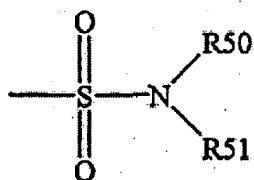
em que R57 é conforme definido acima.

O termo "sulfonamido" é reconhecido na técnica, e inclui uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



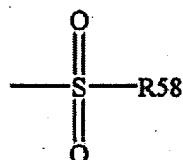
em que R_{50} e R_{56} são conforme definidos acima.

O termo "sulfamoila" é reconhecido na técnica, e refere-se a uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



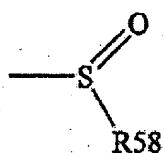
em que R_{50} e R_{51} são conforme definidos acima.

5 O termo "sulfonila" é reconhecido na técnica, e refere-se a uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R58 é um dos seguintes: hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila.

O termo "sulfóxido" é reconhecido na técnica, e refere-se a uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



em que $R58$ é definido acima.

Substituições análogas podem ser feitas para grupos alquenila e alquinila para produzir, por exemplo, aminoalquenilis, aminoalquinilis, amidoalquenilis, amidoalquinilis, iminoalquenilis, iminoalquinilis, tioalquenilis, tioalquinilis, alquenilis ou alquinilis substituídos com carbonila.

A definição de cada expressão, por exemplo, alquila, m, n e similares, quando ocorre mais do que uma vez em qualquer estrutura, é pretendida para ser independente de sua definição em outra parte na mesma estrutura.

Certos compostos aqui descritos podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares, que podem ser oticamente ativas. A presente invenção contempla todos tais compostos, incluindo isômeros cis- e trans-, enantiômeros *R*- e *S*-, diastereômeros, isômeros (D), isômeros (L), as misturas racêmicas destes, e outras misturas destes. Átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes em um substituinte, tal como um grupo alquila. Todos tais isômeros, bem como misturas destes, são pretendidos para serem incluídos nesta invenção.

Se, por exemplo, um enantiômero particular de um composto é desejado, ele pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, onde a mistura diastereômero resultante é separada, e o grupo auxiliar clivado para proporcionar os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico, tal como amino, ou um grupo funcional ácido, tal como carboxila, sais diastereoméricos são formados com um ácido ou base oticamente ativo apropriado, seguido por resolução dos diastereômeros assim formados por cristalização fracional ou meios cromatográficos bem conhecidos na técnica, e recuperação subsequente dos enantiômeros puros.

Será compreendido que "substituição" ou "substituído por" inclui a condição implícita que tal substituição está de acordo com a valência permitida do átomo substituído e o substituinte, e que a substituição resulta em um composto estável, por exemplo, que não suporta espontaneamente transformação tal como rearranjo, ciclização, eliminação ou outra reação.

O termo "substituído" é também contemplado para incluir todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em um aspecto amplo, os substituintes permissíveis incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não-ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não-aromáticos de compostos orgânicos. Substituintes ilustrativos incluem, por exemplo, aqueles descritos aqui acima. Os substituintes permissíveis podem ser um ou mais e o mesmo ou diferente para compostos orgânicos apropriados. A propósito desta invenção, os heteroátomos, tais como nitrogênio, têm substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permissí-

veis de compostos orgânicos aqui descritos que satisfazem as valências dos heteroátomos.

A frase "grupo de proteção", conforme aqui usada, significa substituintes temporários que protegem um grupo funcional potencialmente reativo de transformações químicas desejadas. Exemplos de tais grupos de proteção incluem ésteres de ácidos carboxílicos, silila éteres de álcoois, e acetais e cetais de aldeídos e cetonas, respectivamente. O campo de química de grupo de proteção foi revisado (Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991).

Para a proposta desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, CAS versão Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" ou "sal" refere-se a um sal de um ou mais compostos. Sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, serem formados pela mistura de uma solução do composto com uma solução de um ácido farmaceuticamente aceitável, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido benzóico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido carbônico, ou similares. Onde os compostos conduzem uma ou mais porções ácidas, sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados pelo tratamento de uma solução do composto com uma solução de uma base farmaceuticamente aceitável, tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, tetraalquilamônio hidróxido, carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, amônia, alquilaminas, ou similares.

O termo "ácido farmaceuticamente aceitável" refere-se a ácidos inorgânicos ou orgânicos que não exibem toxicidade substancial. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fenilsulfônico, ácido metanossulfônico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido benzóico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido carbônico, e similares.

O termo "co-sal" ou "co-cristal" refere-se a composições nas quais a forma de sal reduzida está presente com pelo menos um outro sal, tal como um sal de um aminoácido.

O termo "indivíduo", conforme aqui usado, refere-se a um animal, tipicamente um mamífero ou um ser humano, que será ou foi o objeto do tratamento, observação e/ou experimento. Quando o termo é usado em conjunto com administração de um composto ou fármaco, então o indivíduo foi o objeto de tratamento, observação, e/ou administração do composto ou fármaco.

Os termos "co-administração" e "co-administrando" referem-se a ambas administração concorrente (administração de dois ou mais agentes terapêuticos ao mesmo tempo), e tempo variado de administração (administração de um ou mais agentes terapêuticos em um tempo diferente daquele da administração de uma agente ou agentes terapêuticos adicionais), considerando-se que os agentes terapêuticos estão presentes no paciente a alguma extensão ao mesmo tempo.

O termo "quantidade terapeuticamente efetiva", conforme aqui usado, significa a quantidade de composto ativo ou agente farmaceuticamente aceitável que induz a uma resposta biológica ou médica em uma cultura de célula, sistema de tecido, animal ou humano, que está sendo procurado por um pesquisador, veterinário, ou médico, que inclui alívio dos sintomas da doença, condição ou distúrbio sendo tratada.

O termo "composição" é pretendido para envolver um produto compreendendo os ingredientes específicos nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas, particularmente co-sais, tais como o sal de ansamicim reduzido (por exemplo, sulfato) com um sal de um aminoácido (por exemplo, glicina).

O termo "distúrbio mediado por Hsp90", ou "distúrbio mediada por células que expressam Hsp90" referem-se a condições patológicas e de doença nas quais Hsp90 desempenha um papel. Tais papéis podem estar diretamente relacionados às condições patológicas, ou podem estar indire-

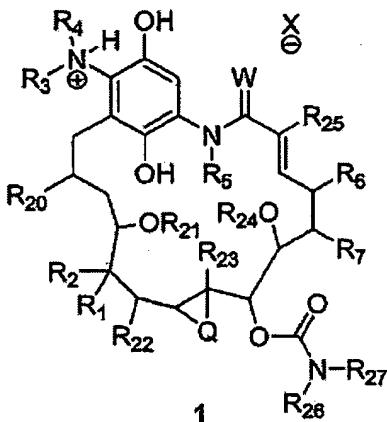
tamente relacionadas à condição. A característica comum para esta classe de condições é que as condições podem ser melhoradas pela inibição da atividade, função, ou associação com outras proteínas de Hsp90.

O termo "cKit Kinase" refere-se a kinase de tirosina de proteína receptora de membrana que é preferivelmente ativada sob ligação do Fator de Célula de Haste (SCF) ao seu domínio extracelular (Yarden et al, 1987; Qiu et al., 1988). A kinase de tirosina receptora cKit kinase contém 5 motivos similares à imunoglobulina no domínio extracelular, e um domínio de kinase de "divisão" citoplasmica. A seqüência de aminoácido de comprimento total de uma cKit Kinase preferivelmente é conforme colocada em Yarden, et al., 1987, *EMBO J.* 11:3341-3351; e Qiu, et al., 1988, *EMBO J* 7:1003-1011, que são incorporados por referência aqui em sua totalidade, incluindo quaisquer desenhos. Versões mutantes de cKit Kinase são envolvidas pelo termo "cKit Kinase", e incluem aquelas que caem em duas classes: (1) tendo uma substituição simples de aminoácido, por exemplo, em códon 816 da cKit Kinase humana, ou sua posição equivalente em outra espécie (Ma et al., 1999, *J. Invest Dermatol* 112:165-170), e (2) aquelas que têm mutações envolvendo a justamembrana z-espiral putativa da proteína (Ma, et al., 1999, *J. Biol Chem* 274:13399-13402). Ambas estas publicações são incorporadas por referência aqui em sua totalidade, incluindo quaisquer desenhos.

O termo "transportador farmaceuticamente aceitável" refere-se a um meio que é usado para preparar uma forma de dosagem desejada de um composto. Um transportador farmaceuticamente aceitável pode incluir um ou mais solventes, diluentes, ou outros veículos líquidos; auxiliadores de dispersão ou suspensão; agentes ativos de superfície; agentes isotônicos; agentes de espessamento ou emulsificante; conservantes; ligantes sólidos; lubrificantes; e similares. Remington's Pharmaceutical Sciences, Quinta Edição, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) e Handbook of Pharmaceutical Excipients, Terceira Edição, A. H. Kibbe ed. (American Pharmaceutical Assoc. 2000), revelam vários transportadores usados na formulação de composições farmacêuticas, e técnicas conhecidas para a preparação destas.

Compostos

Exemplos de hidroquinona ansamicins incluem um composto de fórmula 1:



ou a base livre deste;

5

no qual independentemente para cada ocorrência:

W é oxigênio ou enxofre;

Q é oxigênio, NR, N(acila), ou uma ligação;

X é uma base conjugada de um ácido farmaceuticamente aceitável;

10

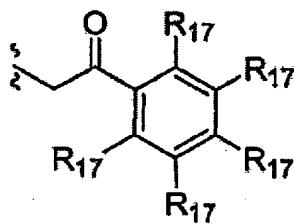
R para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila;

15 R₁ é hidroxila, alcoxila, -OC(O)R₈, -OC(O)R₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄, ou haleto; e R₂ é hidrogênio, alquila, ou aralquila;

ou R₁ e R₂ tomados juntos, junto com o carbono ao qual eles estão ligados, representam -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)-, ou -(C=N-R)-;

20 R₃ e R₄ são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, e -[(CR₂)_p]-R₁₆; ou R₃ tomado junto com R₄ representa um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 membrado;

R₅ é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, aralquila, e um grupo tendo a fórmula 1a:



1a

no qual R₁₇ é selecionado independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, haleto, hidroxila, alcóxi, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxila, -COR₁₈, -CO₂R₁₈, -N(R₁₈)CO₂R₁₉, -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)SO₂R₁₉, 5 -N(R₁₈)C(O)N(R₁₈)(R₁₉), e -CH₂O-heterociclica;

R₆ e R₇ são ambos hidrogênio; ou R₆ e R₇ tomados juntos formam uma ligação;

R₈ é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou [(CR₂)_p]-R₁₆;

10 R₉ é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou [(CR₂)_p]-R₁₆;

R₁₀ e R₁₁ são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, e [(CR₂)_p]-R₁₆; e 15 R₁₀ e R₁₁ tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados representam um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 membrado;

R₁₂ é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou [(CR₂)_p]-R₁₆;

20 R₁₃ e R₁₄ são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou [(CR₂)_p]-R₁₆; ou R₁₃ e R₁₄ tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados representam um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 membrado;

25 R₁₆ para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, acilamino, -N(R₁₈)COR₁₉, -N(R₁₈)C(O)OR₁₉, -N(R₁₈)SO₂(R₁₉), -CON(R₁₈)(R₁₉), -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -SO₂N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)(R₁₉), -OC(O)OR₁₈, -COOR₁₈, -C(O)N(OH)(R₁₈), -OS(O₂)OR₁₈, SO₂-

OR_{18} , $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$, e $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

R_{18} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, hetero-

5 cicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila;

R_{19} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, hetero-

cicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou R_{18} tomado junto com

R_{19} representam um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 mem-

10 brado;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} e R_{25} para cada ocorrência são independentemente alquila;

R_{23} é alquila, $-CH_2OH$, $-CHO-$, $-COOR_{18}$, ou $CH(OR_{18})_2$;

15 R_{26} e R_{27} para cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila;

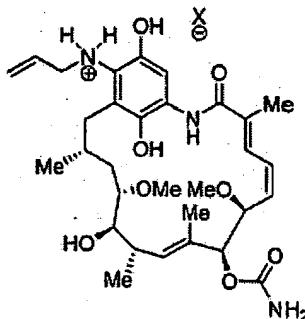
provado que quando R_1 é hidroxila, R_2 é hidrogênio, R_6 e R_7 tomados juntos formam uma ligação dupla, R_{20} é metila, R_{21} é metila, R_{22} é

20 metila, R_{23} é metila, R_{24} é metila, R_{25} é metila, R_{26} é hidrogênio, R_{27} é hidro-

gênio, Q é uma ligação, e W é oxigênio; R_3 e R_4 não são ambos hidrogênio nem quando tomados juntos representam uma azetidina não-substituída; e

a estereoquímica absoluta em um centro estereogênico de fórmula 1 pode ser R ou S, ou uma mistura destes, e a estereoquímica de uma ligação dupla pode ser E ou Z, ou uma mistura destes.

25 Outros exemplos incluem compostos com a estequiométria absoluta, conforme mostrado na fórmula 3:



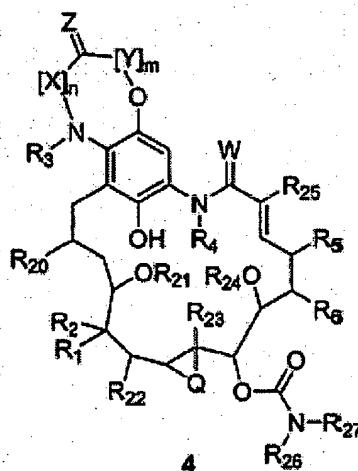
no qual X^- é selecionado a partir do grupo consistindo em cloreto, brometo, iodeto, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , metilsulfonato, benzenossulfonato, *p*-toluenossulfonato, trifluormetilsulfonato, e 10-camprossulfonato, ácido-5-sulfônico naftaleno-1-sulfonato, etan-1-ácido sulfônico-2-sulfonato, sal de ácido ciclâmico, sal de ácido tiociâmico, naftaleno-2-sulfonato, e oxalato.

Em certas concretizações, a presente invenção se refere ao composto antes mencionado e as presentes definições, no qual X^- é cloreto.

Em certas concretizações, a presente invenção se refere ao composto antes mencionado e as presentes definições, no qual X^- é brometo.

10

Em uma concretização, a presente invenção proporciona um composto de fórmula 4:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

no qual, independentemente para cada ocorrência:

15

W é oxigênio ou enxofre;

Z é oxigênio ou enxofre;

Q é oxigênio, NR, N(acila), ou uma ligação;

n é igual a 0, 1 ou 2;

m é igual a 0, 1 ou 2;

20

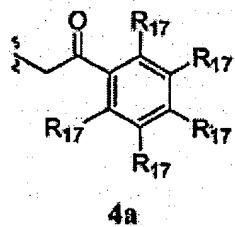
X e Y são independentemente $C(R_{30})_2$; no qual R_{30} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila; ou $[(CR_2)_p]R_{16}$;

R para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila;

R₁ é hidroxila, alcoxila, -OC(O)R₈, -OC(O)R₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, ou haleto; e R₂ é hidrogênio, alquila, ou arila; ou R₁ e R₂ tomados juntos, junto com o carbono ao qual eles estão ligados, representam -(C=O)-, (C=N-OR)-, -(C=N-NHR)-, ou -(C=N-R)-;

R₃ são cada independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila, e -[(CR₂)_p]-R₁₆;

R₄ é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, aralquila, e um grupo tendo a Fórmula 4a:



no qual R₁₇ é selecionado independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, haleto, hidroxila, alcoxila, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, nitrila, -COR₁₈, -CO₂R₁₈, -N(R₁₈)CO₂R₁₉-, -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉)-, -N(R₁₈)SO₂R₁₉-, -N(R₁₈)C(O)N(R₁₈)(R₁₉), e CH₂O-heterociclila;

R₅ e R₆ são ambos hidrogênio; ou R₅ e R₆ tomados juntos formam uma ligação;

R₈ é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; ou -[(CR₂)_p]-R₁₆;

R₉ é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; ou -[(CR₂)_p]-R₁₆;

R₁₀ e R₁₁ são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, e -[(CR₂)_p]-R₁₆; ou R₁₀ e R₁₁ tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados representam um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 membrado;

R_{12} é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; ou $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{13} e R_{14} são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; ou $-[(CR_2)_p]-R_{16}$; ou R_{13} e R_{14} tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados representam um anel heterocíclico opcionalmente substituído 4-8 membrado;

R_{16} para cada ocorrência é selecionado independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, acilamino, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)(R_{18})$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)N(OR_{18})(OR_{19})$, e $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$, e $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

R_{18} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila;

R_{19} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; ou R_{18} tomado junto com R_{19} representa um anel opcionalmente substituído 4-8 membrado;

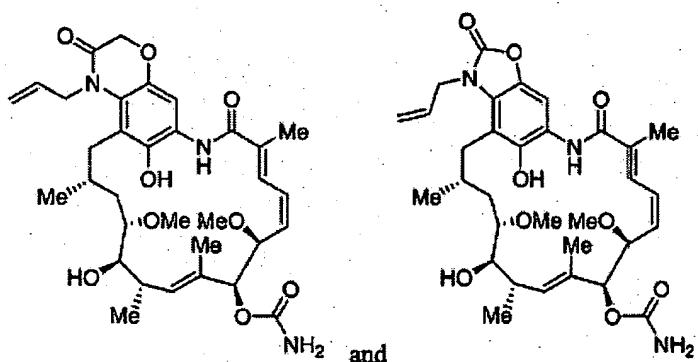
R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} e R_{25} para cada ocorrência são independentemente alquila;

R_{23} é alquila, $-CH_2OH$, $-CHO$, $-COOR_{18}$, ou $-CH(OR_{18})_2$;

R_{26} e R_{27} para cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; e

a estereoquímica absoluta em um centro estereogênico de fórmula 4 pode ser R ou S, ou uma mistura destes, e a estereoquímica de uma ligação dupla pode ser E ou Z, ou uma mistura destes.

Exemplos específicos incluem os compostos mostrados abaixo:



- As concretizações descritas acima e nas seções seguintes envolvem análogos de hidroquinona da família geldanamicin de moléculas. Em adição às formas reduzidas de 17-AAG (17-alilamino-18,21-dihidro-17-demetoxygeldanamicin), outros compostos preferidos aqui descritos se referem à
- 5 família de 18,21-dihidro-geldanamicin incluindo, mas não limitado a, 18,21-dihidro análogos de 17-Amino-4,5-dihidro-17-demetoxygeldanamicin; 17-Metilamino-4,5-dihidro-17-demetoxygeldanamicin; 17-Ciclopropilamino- 4,5-dihidro-17-demetoxygeldanamicin; 17-(2'-Hidroxietilamino)- 4,5-dihidro-17-demetoxygeldanamicin; 17-(2-Metoxietilamino)- 4,5-dihidro-17-demetoxygeldanamicin; 17-(2'-Fluoretilamino)- 4,5-dihidro-17-demetoxygeldanamicin; 17-(S)-(+)-2-Hidroxipropilamino-4,5-dihidro-17-demetoxygeldanamicin; 17-Azetidin-1-il-4,5-dihidro-17-demetoxygeldanamicin; 17-(3-Hidroxiazetidin-1-ila)-4,5-dihidro-17-demetoxygeldanamicin; 17-Azetidin-1-il-4,5-dihidro-11-alfa-flúor-17-demetoxygeldanamicin; 17-(2'-Cianoetilamino)-17-demetoxygeldanamicin; 17-(2'-Fluoretilamino)- 17-demetoxygeldanamicin; 17-Amino-22-(2'-metoxifenacila)-17-demetoxygeldanamicin; 17-Amino-22-(3'-metoxifenacila)-17-demetoxygeldanamicin; 17-Amino-22-(4'-clorofenacila)- 17-demetoxygeldanamicin; 17-Amino-22-(3',4'-diclorofenacila)- 17-demetoxygeldanamicin; 17-Amino-22-(4'-amino-3'-iodofenacila)- 17-demetoxygeldanamicin; 17-Amino-22-(4'-azido-3'-iodofenacila)-17-demetoxygeldanamicin; 17-Amino-11-alfa-flúor-17-demetoxygeldanamicin; 17-Alilamino-11-alfa-flúor-17-demetoxygeldanamicin; 17-Propargilamino-11-alfa-flúor-17-demetoxygeldanamicin; 17-(2'-Fluoretilamino)-11-alfa flúor-17-demetoxygeldanamicin; 17-Azetidin-1-il-11-(4'-azidofenila) sulfamilcarbonil-17-demetoxygeldanamicin; 17-(2'-Fluoretilamino)-11-ceto-17-demetoxygeldanamicin; 17-Azetidin-1-il-ceto-17-demetoxygeldanamicin; e 17-(3'-Hidroxiazetidin-1-ila)-11-ceto-17-demetoxygeldanamicin.

As composições descritas aqui existem como sais da ansamicin reduzida, por exemplo, sais de HCl ou H₂SO₄. Em outra concretização, os compostos são co-cristalizados com outro sal, tal como um aminoácido, por exemplo, glicina. Em geral, nestes documentos, a razão de aminoácido para 5 ansamicin pode variar, mas é preferivelmente de 2:1 a 1:2 aminoácido: ansamicin.

Métodos de Produção

Uma variedade de metodologias pode ser adaptada para geração dos compostos aqui descritos. Em geral, as etapas envolvem (1) converter a ansamicin a um 17-demetóxi-17-amino análogo (por exemplo, 17-AAG), 10 (2) reduzir a benzoquinona na ansamicin para dar uma hidroquinona, e (3) tratar referida hidroquinona com um ácido de Bronsted. Metodologias adicionais podem ser encontradas em WO 2005/063714.

Uma molécula macrocíclica contendo benzoquinona pode ser 15 obtida via fermentação de uma cepa que produz o composto (por exemplo, ver WO 03/072794 e Patente dos Estados Unidos No 3.595.955). Alternativamente, metodologia sintética ou semi-sintética pode ser usada para produzir a ansamicin (ver Patente dos Estados Unidos No 5.387.584 e WO 00/03737). Adicionalmente, existem fornecedores comerciais de materiais de 20 fermentação isolados, tais como geldanamicin; portanto, tais materiais são prontamente disponíveis.

Em concretizações preferidas, a metodologia sintética é usada para criar análogos de um produto natural isolado a partir de um organismo usando-se métodos conhecidos. Por exemplo, a geldanamicin é isolada de 25 uma cultura de fermentação de um microorganismo apropriado, e pode ser derivatizada usando-se uma variedade de reações de funcionalização conhecidas na técnica. Exemplos representativos incluem reações de acoplamento catalisadas por metal, oxidações, reduções, reações com nucleófilos, reações com eletrófilos, reações pericíclicas, instalação de grupos de proteção, remoção de grupos de proteção, e similares. Muitos métodos são conhecidos na técnica para geração de análogos das várias ansamicins de benzoquinona (por exemplo, ver Patentes dos Estados Unidos Nºs 4.261.989;

5.387.584; e 5.932.566, e *J. Med. Chem.* 1995, 38, 3806-3812, aqui incorporados por referência). Estes análogos são prontamente reduzidos, usando-se métodos aqui esboçados, para produzir os derivados 18-21-dihidro aqui descritos.

5 Uma vez que o material de partida é obtido, a benzoquinona é reduzida para formar uma hidroquinona e, em seguida, reagido com um ácido, por exemplo, HCl, para gerar uma C-17 amônio hidroquinona ansamicin em uma forma de sal estável. Em uma concretização, a base livre de hidroquinona é reagida com um haleto ácido de um aminoácido no lugar de um 10 ácido de Bronsted para gerar derivados de co-sal de C-17 amônio hidroquinona ansamicin. Este método é exemplificado no Exemplo 3.

10 Uma variedade de métodos e condições de reação pode se usada para reduzir a porção de benzoquinona da ansamicin. Hidrossulfeto de sódio pode ser usado como o agente de redução. Outros agentes de redução que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, pó de zinco 15 com anidrido acético, ou ácido acético, ácido ascórbico, e reduções eletroquímicas.

15 A redução de porção de benzoquinona do derivado de ansamicin pode ser acompanhada usando-se hidrossulfeto de sódio em uma mistura de reação bifásica. Tipicamente, o análogo de geldanamicin é dissolvido em um solvente orgânico, tal como EtOAc. Outros solventes que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, clorobenzeno, THF, MeTHF, dietila éter, diglime, 1,2-dimetoxietano, MTBE, THP, dioxano, 2-etoxibutano, metila butila éter, acetato de metila, 20 2-butanona, água, e misturas destes. Dois ou mais equivalentes de hidrossulfito de sódio são, em seguida, adicionados como uma solução em água (5-30% (m/v), preferivelmente 10% (m/v)), ao vaso de reação à temperatura ambiente. Soluções aquosas de hidrossulfito de sódio são instáveis e, portanto, necessitam ser recentemente preparadas imediatamente antes do uso. Mistura vigorosa da mistura bifásica assegura taxas de reação razoáveis.

25 A reação pode prontamente ser seguida nesta etapa por inspeção visual, visto que o material de partida 17-AAG tem uma cor púrpura que

desaparecerá à medida que a reação procede ao produto dihidro-17AAG, que é amarelo. Contudo, HPLC/UV ou outros métodos analíticos podem ser usados para monitorar a reação.

Após completação da redução, o produto da mistura de reação 5 cru pode ser usado na próxima etapa sem purificação para minimizar a oxidação da hidroquinona. Contudo, a purificação, preferivelmente por recristalização, pode ser realizada se as condições são monitoradas para manter a forma reduzida da benzoquinona.

A ansamicin contendo hidroquinona é instável e, na presença de 10 quantidades pequenas de oxigênio, ou outros oxidantes, a porção de hidroquinona pode ser rapidamente oxidada à espécie de quinona. Marcadamente, a hidroquinona pode ser convertida em uma espécie estável no ar pela reação com um ácido, ou pela reação com um haleto ácido de um aminoácido. Nos exemplos, o grupo C-17 alilamino é protonatado para gerar uma 15 variedade de análogos de C-17 sal de amônio hidroquinona geldanamicin instáveis no ar. Em adição, as C-17 sal de amônia hidroquinonas formadas têm o benefício adicionado de ser altamente solúvel em soluções aquosas (>200 mg/mL), diferente de 17-AAG (<100 µg/mL).

O sal de amônia hidroquinona é formado pela adição de uma 20 solução de um ácido, tal como HCl, em um solvente orgânico, tais como EtOAc, DMC, IPA, ou dioxano, a ansamicin contendo hidroquinona em uma solução orgânica; os solventes orgânicos podem ser independentemente acetona, diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, clorobenzeno, THF, Me-THF, dietila éter, diglime, 1,2-dimetoxietano, MTBE, THP, dioxano, 2-eto-25 xibutano, metila butila éter, macetato de etila, 2-butanona, sob nitrogênio.

O sal de amônia da hidroquinona é coletado por filtração em casos onde o produto precipita a partir da solução. Em casos onde o sal de amônia hidroquinona não precipita, a solução de reação é concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto.

30 Uma variedade de sal de amônia hidroquinona ansamicins estáveis no ar pode ser sintetizada usando-se ácidos orgânico ou inorgânico. Alguns ácidos que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a,

HCl, HBr, H₂SO₄, ácido metanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido trílico, ácido canfrosulfônico, naftaleno-1,5-ácido dissulfônico, etan-1,2-ácido dissulfônico, ácido ciclâmico, ácido tiociânico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido oxálico, e similares. Ver, por exemplo, Berger *et al.* (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19. O ácido usado preferivelmente deve ter um pKa suficiente para protonatar à anilina nitrogênio. Desse modo, qualquer ácido com um pKa entre cerca de -10 e cerca de 7, preferivelmente cerca de -10 e cerca de 4, mais preferivelmente entre cerca de -10 e cerca de 1, e ainda mais preferivelmente entre cerca de -10 e cerca de -3, pode ser usado para gerar o sal de amônia hidroquinona.

A recristalização é acompanhada pela dissolução do composto na quantidade mínima de um solvente orgânico polar inerte, tais como MeOH, EtOH, ou IPA, e adicionando-se vagarosamente um solvente orgânico miscível, tais como éter alifático, acetato de etila, acetato de metila, clorofórmio, ou DCM, fazendo com que a solução se torne turva. A mistura é, em seguida, permitida assentar por um período adequado de tempo, e opcionalmente arrefecida, e o sólido resultante é coletado por filtração, lavado e secado sob pressão reduzida.

Composições Farmacêuticas

Quando os compostos da Fórmula 1 e 3 e seus sais farmacologicamente aceitáveis são usados como agentes antiproliferativos, tais como agentes anticâncer, eles podem ser administrados a um indivíduo mamífero ou sozinhos ou em combinação com transportadores farmacologicamente aceitáveis ou diluentes, em uma composição farmacêutica de acordo com a prática farmacêutica padrão.

Conforme colocado acima, certas concretizações dos presentes compostos podem conter um grupo funcional básico, tal como amino ou alquilamino, e são, desse modo, capazes de formar sais farmacologicamente aceitáveis com ácidos farmacologicamente aceitáveis. O termo "saís farmacologicamente aceitáveis", neste particular, refere-se a sais de adição de ácido inorgânico e orgânico relativamente não-tóxicos de compostos da presente invenção. Estes sais podem ser preparados *in situ* no veículo de adminis-

tração ou no processo de fabricação de forma de dosagem, ou pela reação separadamente de um composto purificado da invenção em sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado, e isolando o sal assim formado durante purificação subsequente. Sais representativos incluem 5 o bromidrato, cloridrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, meleato, fumarato, succinato, tartrato, naftalato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, e sais de sulfonato de laurila, e similares. (Ver, por exemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci 66:1-19).

10 Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos incluem os sais não-tóxicos convencionais ou sais de amônia quaternária dos compostos, por exemplo, de ácidos orgânico e inorgânico não-tóxicos. Por exemplo, tais sais não-tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato, sulfúrico, 15 sulfâmico, fosfórico, nítrico, e similares; e os sais preparados de ácidos orgânicos, tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzólico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isotiônico, e similares.

20 Em outros casos, os compostos aqui descritos podem conter um ou mais grupos funcionais acídicos, e, desse modo, são capazes de formar sais farmaceuticamente aceitáveis com bases farmaceuticamente aceitáveis. O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis", nestes exemplos, se referem aos sais de adição base inorgânico e orgânico relativamente não-tóxicos dos 25 compostos aqui descritos. Estes sais podem, do mesmo modo, serem preparados *in situ* no veículo de administração e no processo de fabricação de forma de dosagem, ou pela reação separadamente do composto purificado em sua forma ácida livre com uma base adequada, tais como o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion de metal farmaceuticamente aceitável, com amônia, ou com uma amina orgânica primária, secundária ou terciária farmaceuticamente aceitável. Sais alcalinos ou alcalinos terrosos representativos incluem os sais de lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio, e simi-

lares. Aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, e similares (Ver, por exemplo, Berger et al, *supra*).

5 Agentes de umedecimento, emulsificantes e lubrificantes, tais como laurila sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes de coloração, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, aromatizantes e agentes de perfume, conservantes, agentes de solubilização, tampões e antioxidantes, podem estar presentes nas composições.

10 Exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a: (1) antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cisteína cloridrato, bisulfato de sódio, metabisulfito de sódio, sulfito de sódio, tioglicerol, mercaptoacetato de sódio, e sódio formaldeído sulfoxilato; (2) antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de 15 ascorbila, hidroxianisol butilatado (BHA), hidroxitolueno butilatado (BHT), lecitin, galato de propila, alfa-tocoferol.

Exemplos de agentes de tamponamento farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, citrato, ascorbato, fosfato, bicarbonato, carbonato, fumarato, acetato, tartarato e malato.

20 Exemplos de agentes de solubilização farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, polioxietileno sorbitan ésteres de ácido graxo (incluindo polissorbato 80), polioxietileno estearatos, álcool benzílico, álcool etílico, polietileno glicóis, propileno glicol, glicerina, ciclodextrin e poloxâmeros.

25 Exemplos de agentes de complexação farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, ciclodextrins (alfa, beta, gama), especialmente ciclodextrins beta substituídas, tais como 2-hidroxipropil-beta, dimetila beta, 2-hidroxietila beta, 3-hidroxipropila beta, trimetila beta.

30 Exemplos de agentes quelantes de metal farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA) e seu sal, DPTA (ácido dietileno-triamina-penta acético) e seu sal, EGTA e seu sal, NTA (ácido nitriloacético) e seu sal, sor-

bitol e seu sal, ácido tartárico e seu sal, N-hidróxi iminodiacetato e seu sal, ácido hidroxietil-etileno diamina tetracético e seu sal, 1- e 3- propanodiamina ácido tetracético e seus sais, ácido 1- e 3- diamino-2-hidróxi propano tetracético e seus sais, gluconato de sódio, ácido hidróxi etano disfosfônico e seu sal, e ácido fosfórico e seu sal.

As composições farmacêuticas aqui descritas adequadas para administração parenteral compreendem um ou mais compostos da invenção em combinação com uma ou mais soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não-aquosas isotônicas estéreis farmaceuticamente aceitáveis, ou pós-estéreis que podem ser reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis imediatamente antes do uso, que podem conter açúcares, álcoois, antioxidantes, tampões, agentes quelantes, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido ou suspensão ou agentes de espessamento. Nos exemplos, os ingredientes ativos são trazidos juntos com os transportadores farmaceuticamente aceitáveis em soluções e, em seguida, liofilizados para produzir um pó seco. O pó seco é acondicionado em forma de dosagem de unidade e, em seguida, reconstituído para administração parenteral pela adição de uma solução estérila, tal como água ou salina normal, ao pó.

Exemplos de transportadores aquosos e não-aquosos adequados que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (tais como, glicerol, propileno glicol, polietilenoglicol, e similares), e misturas adequadas destes, óleos vegetais, tais como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tal como oleato de etila. Fluidez correta pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tal como lecitin, pela manutenção do tamanho de partícula reduzido no caso de dispersões, e pelo uso de tenso-ativos.

Estas composições podem também conter adjuvantes, tais como conservantes, agentes de umedecimento, agentes de emulsificação e agentes de dispersão. A prevenção da ação de microorganismos sob os compostos aqui descritos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacteriais e antifungais, por exemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido

sórbico, e similares. Pode também ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e similares, nas composições. Em adição, absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provida pela inclusão de agentes que retardam a absorção, tais como alumínio monoestearato e gelatina.

Em alguns casos, de modo a prolongar o efeito de um fármaco, é desejável abaixar a absorção do fármaco da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser acompanhado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo tendo pobre solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco em seguida depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e forma cristalina. Alternativamente, absorção retardada de uma forma de fármaco parenteralmente administrado é acompanhada pela dissolução ou suspensão do fármaco em um óleo vegetal.

É importante para as formulações dos compostos aqui descritos proporcionar solubilidade e estabilidade redox para este sal de hidroquinona. Os compostos aqui descritos são显著mente solubilizados em pH mais baixo quando a amina é protonada. A distribuição de espécie é importante, visto que a forma ionizada é mais solúvel, enquanto a base livre (forma não-ionizada) é menos solúvel. Portanto, uma formulação otimizará a solubilidade pelo controle do pH da solução. Um agente de tamponamento, tal como citrato, que tem uma alta capacidade de tamponamento em um faixa de pH preferida, é um tal componente de formulação preferido. Preferivelmente agentes de tamponamento tamponarão a formulação entre um pH de cerca de 1,5 a cerca de 5,0, mais preferivelmente entre um pH de cerca de 1,8 a cerca de 3,5, e ainda mais preferivelmente entre um pH de cerca de 3 a cerca de 3,3.

Os análogos de hidroquinona aqui descritos podem oxidar em duração prolongada em solução. Metais pesados, tais como ferro e cobre, são capazes de catalisar reações de oxidação, e podem ser encontrados em quantidades de traço em reagentes típicos e artigo de laboratório. A proteção da natureza oxidante de metais pesados pode ser proporcionada por

quilantes de metal, tais como EDTA (ácido etileno diamina tetraacético). Outros quilantes conhecidos são, por exemplo, ácido cítrico, DTPA (dietileno-triamina-penta-ácido acético) e seu sal, EGTA e seu sal, NTA (ácido nitriloacético) e seu sal, sorbitol e seu sal, ácido tartárico e seu sal, N-hidróxi-5 iminodiacetato e seu sal, ácido hidroxietil-etileno diamina- tetraacético e seu sal, 1- e 3-propanodiamina ácido tetra acético e seus sais, ácido 1- e 3-diamino-2-dihidróxi propano tetra-acético e seus sais, gluconato de sódio, ácido hidróxi-etano difosfônico e seu sal, e ácido fosfórico e seu sal.

Outro método importante de impedir oxidação é adicionar um 10 antioxidant. Um antioxidant preferido é ácido ascórbico (ascorbato). Este reagente protege os compostos de efeito oxidante de oxigênio molecular dissolvido em meio aquoso. Em certas concretizações, ascorbato é usado como um componente em formulações dos análogos de hidroquinona aqui descritos.

15 Métodos de Terapia e Tratamento

As hidroquinona ansamicins aqui descritas são solúveis em água, e podem, portanto, ser administradas em indivíduos em soluções aquosas. Estes compostos oxidam rapidamente a análogos de 17-benzoquinona geldanamicin amino substituída (por exemplo, 17-AAG) *in vitro* e *in vivo* em 20 pH fisiológico. Por exemplo, o Composto 2 e 17-AAG se interconvertem em condições fisiológicas. Como tais, as hidroquinona ansamicins exibem atividades biológicas similares e perfis terapêuticos como análogos de 17-geldanamicin amino substituída, e podem ser usadas para as mesmas indicações terapêuticas que os análogos de 17-geldanamicin amino substituída 25 são úteis no tratamento. Os análogos de 17-geldanamicin amino substituída, e, em particular 17-AAG, são inibidores altamente potentes e seletivos de Hsp90.

A invenção proporciona métodos para tratamento, melhorando um ou mais dos sintomas, e reduzindo a severidade de distúrbios hiperproliférativas, por exemplo, câncer, bem como outras distúrbios ou condições mediadas por Hsp90. Os métodos da presente invenção envolvem administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma hidroquinona

ansamicin a um indivíduo que sofre de qualquer destas condições.

Exemplos de distúrbios hiperproliferativos que podem ser tratados com as hidroquinona ansamicins aqui descritas incluem cânceres do sistema hematopoiético, sistema imune, sistema endócrino, sistema pulmonar, sistema gastrointestinal, sistema musculoesquelético, sistema hepato-biliar, sistema reprodutivo, sistema nervoso central, ou sistema urológico.

Também incluídos estão cânceres localizados nas células mieloides, tecidos linfoides, pâncreas, tireóide, pulmões, intestino delgado, cólon, reto, fígado, pele, osso, ovários, útero, colo do útero, seio, próstata, testículos, cérebro, meninges, rim, ou bexiga.

Adicionalmente incluídos estão câncer de seio, mieloma múltiplo (MM), câncer de próstata, linfoma de Hodgkin, linfoma de não-Hodgkin, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica (CML), carcinoma de célula renal, melanoma maligno, câncer pancreático, câncer gástrico, câncer esofageal, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula pequena ou câncer de pulmão de célula não pequena), carcinoma colo-rectal, câncer de cólon, câncer de cérebro, câncer renal, câncer hepatocelular, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer de tireóide, câncer de ovário, câncer cervical, ou síndrome mielodisplásica.

Distúrbios mieloproliferativos, incluindo trombocitemia essencial, metaplasia mielóide agnogênica, policitemia vera, e síndrome hipereosinofílica (HES) são também incluídos.

Mastocitose sistêmica, protuberâncias dermatofibrossarcoma, carcinoma sinovial, sarcoma de Ewing, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mielogênica crônica, hipereosinofilia familiar, leucemia eosinofílica crônica, câncer de tireóide, carcinoma cístico de adenóide da cabeça e pescoço, carcinoma tímico, adenocarcinoma gástrico, e cordoma estão adicionalmente incluídos.

A presente invenção proporciona métodos para tratamento de distúrbios hiperproliferativos associados com aberrações em trajetórias de transdução de sinal mediadas por proteínas de fusão ou kinases tirosina re-

ceptoras independentes de ligante. Por exemplo, Gorre et al têm mostrado que a inibição de Hsp90 pode induzir degradação de proteínas de fusão mutante Bcr-Abl. *Blood* (2002) **100**:3041-44. Células hematopoiéticas que expressam duas proteínas de fusão mutante Bcr-Abl encontradas em pacientes resistentes a imatinib mesilato (que hospeda mutações T3151 ou E225K) foram derivadas e testadas para sensibilidade a 17-AAG. Este composto induz a degradação de proteínas tipo selvagem e mutante-Bcr-Abl, bem como inibe crescimento celular, que sugere que as hidroquinona ansamicins da presente invenção podem ser usadas para tratar cânceres, tais como, CML, associados com proteínas de fusão, incluindo aquelas com mutações de ponto.

Shen et al. mostraram que 17-AAG bloqueia fatores de crescimento de hepatócito/receptor de kinase tirosina c-Met mediado por fator de difusão (*Bioorg. Med. Chem.* (2005) **13**:4960-71), que sugere a utilidade das hidroquinona ansamicins aqui descritas no tratamento de distúrbios hiperproliferativos associados com aberrações em trajetórias de transdução de sinal mediadas pela proteína de fusão Trp-Met, tais como câncer gástrico e câncer de pulmão de célula pequena.

Marsee et al mostraram que a inibição de função de Hsp90 com 17-AAG reduz níveis de proteína de RET/PTC1 (uma forma rearranjada da kinase tirosina RET comumente vista em carcinomas de tireóide papilar). *J. Biol. Chem.* (2004) **279**:43990-7. Isto sugere que as hidroquinona ansamicins aqui descritas podem ser usadas para tratar cânceres associados com aberração em uma trajetória de transdução de sinal mediada por RET, tal como câncer de tireóide.

Yang et al mostraram que a proteína de fusão RUNX1-ETO promove a expansão de haste hematopoiética/células progenitoras, e induz leucemia em associação com outras alterações genéticas. 17-AAG foi mostrada para disparar a degradação desta proteína. *Oncogene* (2006) **1-11**. Isto sugere que as hidroquinona ansamicins aqui descritas podem ser usadas para tratar distúrbios hiperproliferativas associadas com aberração na trajetória de transdução de sinal mediada por esta proteína.

- A invenção também proporciona métodos para tratamento de distúrbios hiperproliferativos associados com aberrações em trajetórias de transdução de sinal por proteínas de função de ganho mutante, tal como c-Kit. Por exemplo, Fumo et al mostraram que tratamento com 17-AAG da linha de célula mastro HCM-1.2, abrigando uma mutação de Val560Gly simples, faz com que o nível e atividade de Kit sejam regulados inferiormente e promovam morte celular em ambas as linhagens de célula. Em adição, células mastroneoplásticas isoladas de pacientes com mastocitose, incubadas com 17-AAG ex vivo, são sensíveis a 17-AAG. *Blood* (2004) **103**: 1078-84.
- 5 10 Estes dados sugerem que as hidroquinona ansamicins aqui descritas podem ser efetivas no tratamento de doenças relacionadas a c-Kit, incluindo mastocitose, tumores estromais gastrointestinais (GISTs), leucemia de célula mastro, subtipos de leucemia mielógena aguda, e câncer testicular.

A inibição de Hsp90 pelo Composto 2 foi em imatinib mesilato e linhas de célula GIST (GIST430, GIST48, GIST62) resistentes a IM que são caracterizadas pelas mutações de domínio de kinase secundárias (GIST48 e GIST430), e pela perda de expressão de Kit (GIST62). As consequências biológicas de inibição de Hsp90 foram determinadas pelo imuno-blotting de trajetórias de sinalização de Kit, e por proliferação celular e ensaios de apoptose. O composto 2 inibe oncoproteínas KIT sensíveis a IM e resistentes a IM: IC50s para fosfo e Kit total eram 150 nM em GIST882, 160nM e 200 nM em GIST48, e 100nM e 70nM em GIST430. A inibição de intermediários de sinalização à jusante AKT e S6 foi vista nos GISTs positivo de Kit (GIST882, GIST430 e GIST48), mas não no GIST62 negativo de Kit, sugerindo que os 15 20 25 30 efeitos do Composto 2 dependem do Kit alvo. Do mesmo modo, a inibição de proliferação de célula pelo Composto 2 (500 nM) foi vista em GIST48 e GIST430 (88% e 34% de inibição, respectivamente), mas não no GIST62 (12% de inibição). O composto 2 (>100nM) induziu apoptose nos GISTs positivo de Kit. Estes resultados indicam que inibição de Hsp90 pelo Composto 2 tem forte efeitos antiproliferativos e proapoptótico em GISTs resistentes a IM em doses clinicamente alcançáveis. Bauer et al., pôster apresentado em EORTC (2005).

TK3 similar a FMS ("FLT-3"), um membro das kinases tirosina receptoras de classe III, é uma proteína cliente conhecida de Hsp90. O tratamento com 17-AAG foi mostrado romper a associação de chaperona de Hsp90 com FLT-3, direcionando-a para poliubiquitilação e degradação proteasomal. *Blood* (2005) **105**:1768-76.

Tem sido mostrado que a presença da mutação de duplicação em tandem interna de ativação (ITD) no domínio de justa-membrana, ou uma mutação de ponto no domínio de kinase da kinase-3 de torosina similar a FMS (FLT-3) que media sinalização de crescimento e sobrevivência independente de ligante em aproximadamente um terço de pacientes de leucemia mielógena aguda (AML). Em adição, estudos prévios demonstraram que tratamento de células humanas AML MV4 11 (contendo um ITD FLT 3) com 17-AAG atenua os níveis de FLT-3 pela inibição da associação com o Hsp90 chaperona, e estimulando a poliubiquitinação e degradação proteasonal de FLT-3.

As células MV4 11 foram tratadas com concentrações aumentadas de Composto 2 ou 17-AAG por 3 dias. Ambos os compostos foram citotóxicos, com um IC₅₀ de aproximadamente 30 nM. Níveis de expressão de ITD FLT-3 fosforilatados são também inibidos nestas células com um IC₅₀ aparente de 50 nM em 24 horas. Existe boa correlação entre degradação de FLT-3 e citotoxicidade por ambos 17-AAG e Composto 2 em células MV4 11. Por contraste, outra linhagem de célula AML, que expressa a forma tipo selvagem do receptor de FLT-3, exibiu menos sensibilidade ao Composto 2 com relação a citotoxicidade (72 h) e degradação (24 horas) da proteína FLT-3 fosforilatada tipo selvagem. Estes dados indicam que FLT-3 com mutação é mais dependente da função Hsp90 do que FLT-3 tipo selvagem. Estes dados sugerem um papel para as hidroquinona ansamicins aqui descritas para tratamento de condições, tais como AML, associadas com uma aberração em uma trajetória de transdução de sinal mediada por FLT-3.

A invenção proporciona ainda um método para tratamento de cânceres, tais como câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), associados com o receptor de fator de crescimento epidermal ("EGFR"). Shi-

mamura et al., mostraram que proteínas EGFR mutantes encontradas em NSCLC são proteínas clientes de Hsp90, e são degradadas em seguida à inibição de Hsp90. A expressão de EGFR mutante foi exaurida após somente 4 horas de exposição a geldanamicin, pelo que a diminuição de EGFR tipo 5 selvagem foi menos substancial e vista somente seguindo 12 horas de exposição. *Cancer Research* (2005) **65**:6401-6408. Estes dados sugerem que a inibição de Hsp90, por exemplo, usando os compostos de hidroquinona ansamicins aqui descritos, pode ser usada para o tratamento de cânceres, tais como EGFR-mutante NSCLC, e outras condições associadas com uma 10 aberração na trajetória de transdução de sinal mediada por EGFR.

A invenção proporciona um método para tratamento de cânceres, tal como CLL, associado com a proteína zeta-associada de 7- kDa (ZAP-70). Castro et al. mostraram que células ZAP-70+ CLL expressam proteína de choque térmico ativada 90 (Hsp90) com alta afinidade de ligação 15 para inibidores de Hsp90, tais como 17-AAG, pelo que linfócitos normais ou células ZAP-70-CLL expressam Hsp90 não-ativada. *Blood* (2005) **106**: 2506-2512. O tratamento com 17-AAG induz degradação de ZAP-70 e apoptose em células CLL, mas não em células T, e também receptores de célula B enfraquecidos que sinalizam em células de leucemia. Isto sugere que inibidores de Hsp90, tais como as hidroquinona ansamicins aqui relevadas, 20 podem ser terapeuticamente valiosos em pacientes com CLL agressivo e outras condições associadas com ZAP-70.

A invenção proporciona adicionalmente um método para tratamento de cânceres, tais como câncer de seio ou pulmão, associados com 25 Her2/Erb2, e bem como outras condições associadas com uma aberração na trajetória de transdução de sinal mediada por Her2/Erb2. Como um exemplo ilustrativo, de Candia et al. trataram camundongos com 17-AAG e demonstraram a eficiência de 17-AAG no tratamento de tumores de seio dependentes de Her2/neu. *PNAS* (2003) **100**:12337-12342.

30 Jerome et al. demonstraram o papel de inibidores de Hsp90 na estabilização de receptores de fator de crescimento, tais como o receptor de PDGF. *Growth Factors* (1991) **4**:317-27. Isto sugere a utilidade das hidroqui-

nona ansamicins aqui descritas em tratamento de cânceres, tais como HES, e outras condições associadas com uma aberração na trajetória de transdução de sinal mediada pelo receptor de PDGF.

A invenção proporciona um método para tratamento de cânceres, tais como câncer de próstata, associado com Akt (onde o estado supressor de tumor de PTEN é PTEN-/- ou PTEN+/-). Georgakis et al. mostraram que inibição de função de Hsp90 por 17-AAG em células de linfoma de Hodgkin regula descendente Akt kinase, kinase regulada de sinal extracelular defosforilatos, e induz captura de ciclo celular e morte celular. *Clin. Cancer Res.* (2006) 12:584-90. Isto sugere a utilidade das hidroquinona ansamicins aqui descritas no tratamento de câncer de próstata e linfoma de Hodgkin, e outras condições associadas com Akt.

Mutações no receptor andrógeno (AR) pode contar, em parte, para progressão de câncer de próstata após castração ou tratamento com antiandrógenos. 17-AAG tem se mostrado estimular a degradação rápida do AR em células de câncer de próstata. *Clin. Cancer Res.* (2002) 8:986-993.

LnCAP, uma linhagem de célula de câncer de próstata de secreção de PSA expressando um AR com mutação, foi incubada com concentrações aumentadas de Composto 2. O nível de proteína AR e a resposta citotóxica foram monitorados. Estudos de Alamar Blue demonstraram que o Composto 2 era citotóxico para células de LnCAP com um EC50 de ~ 75 nM. Um experimento de Western blot mostrou que a proteína AR foi significantemente reduzida com > 30 nM de Composto 2 24 horas após tratamento. Estes dados demonstram que a AR é significantemente degradada em resposta ao tratamento do Composto 2, e isto se correlaciona com morte celular pelo Composto 2. Isto sugere que os compostos de hidroquinona ansamicin aqui descritos podem ser úteis na inibição de crescimento e sobrevivência de célula de próstata. Eles podem também ser usados para tratar condições associadas com aberrações na trajetória de transdução de sinal mediada pelo receptor de estrogênio, o receptor de progesterona, ou o receptor de glucocorticóide.

A invenção proporciona um método para tratamento de câncer-

res, tais como melanoma, associado com uma aberração em uma trajetória de transdução de sinal mediada por B-Raf. Grbovic et al. mostraram que exposição de células de melanoma e tumores a 17-AAG resulta na degradação de mutante B-Raf, inibição de ativação de proteína kinase ativada por mitogênio e proliferação de célula, indução de apoptose, e atividade antitumor. 5 *PNAS* (2006) **103**:57-62. Isto sugere que inibição de Hsp90 usando-se, por exemplo, as hidroquinona ansamicins aqui descritos, representa uma estratégia terapêutica para o tratamento de melanoma.

10 Mitsiades et al. mostraram que inibidores de Hsp90 simultaneamente suprimem em células de MM a expressão e/ou função de níveis múltiplos de efetuadores de sinalização tais como IKK e NF-kappaB. *Blood* (2006) **107**:1092-100. Isto sugere que as hidroquinona ansamicins aqui descritas podem ser usadas para tratar distúrbios hiperproliferativas com aberração da trajetória de transdução de sinal mediada por IKK ou NF-kappaB.

15 As hidroquinona ansamicins aqui descritas podem ser usadas para tratar condições associadas com qualquer proteína cliente de Hsp90. Exemplos de tais proteínas incluem Chk1, Telomerase, Hif α , MMP2, MET, FAK, RIP, PLK e NPM-AL.

20 Em adição, a presente invenção proporciona métodos para tratar melanoma (Ver, *Anti-Cancer Drugs* (2004) **15**:377-388), câncer de próstata (Ver, *Clin. Cancer Res.* (2002) **8**: 986-993), câncer de seio (Ver *Cancer Res.* (2001) **61**:2945-2952), câncer de pulmão de célula não pequena (Ver, *Ann. Thorac. Surg.* (2000) **70**:1853-1860), leucemia (Ver, *Cancer Res.* (2001) **61**: 1799-1804), e câncer de cólon (Ver, *J. Natl. Cancer Inst.* (2003) **95**: 1624-25 1633).

Terapia de Combinação

30 Os compostos aqui descritos podem ser usados em níveis citotóxicos ou sub-citotóxicos em combinação com pelo menos um outro agente de modo a alcançar atividade seletiva ou aperfeiçoada no tratamento de câncer. Em certas concretizações, os compostos aqui descritos são usados para reduzir os níveis celulares de proteínas clientes Hsp90 corretamente dobradas, que são, em seguida, efetivamente inibidas pelo segundo agente,

ou cuja degradação na proteasome é inibida usando-se um inibidor de proteasome, por exemplo, VelcadeTM. A ligação das proteínas clientes a Hsp90 estabiliza as proteínas clientes e as mantêm em uma forma inativa solúvel pronta para responder a estímulo de ativação. A ligação de uma hidroquinona ansamicin a Hsp90 resulta no alvo da proteína cliente a proteasome, e subsequente degradação. Usando-se um agente que tem como alvo e inibe a degradação de proteasome, bloqueia-se a proteasome, conduzindo a aumento na apoptose celular e morte da célula.

Alguns exemplos de agentes antineoplásticos que podem ser usados em combinação com os métodos da presente invenção incluem, em geral, agentes de alquilatação; agentes anti-angiogênicos; antimetabólitos; epidofillotoxin; uma enzima antineoplástica; um inibidor de topoisomerase; procarbazina; mitoxantrone; complexos de coordenação de platina; antimitóticos; modificadores de resposta biológica e inibidores de crescimento; agentes terapêuticos hormonais/anti-hormonais, e fatores de crescimento hematopoietico.

Classes exemplares de agentes antineoplásticos incluem adicionalmente a família de antraciclina de fármacos, os fármacos vinca, as mitomicins, as bleomicins, os nucleotídeos citotóxicos, os epotilones, discodermolide, a família pteridina de fármacos, diynenos e podofilotoxins.

Membros particularmente úteis destas classes incluem, por exemplo, carminomicin, daunorrubycin, aminopterin, metotrexato, metopterin, diclorometotrexato, mitomicin C, porfiromicin, 5-fluoracila, 6-mercaptopurina, gemicitabina, citosina arabinosida, podofilotoxin, ou derivados de podofilotoxin, tais como, etoposídeo, fosfato etoposídeo ou teniposídeo, melfalan, vinblastina, leurosídina, Velcade, doxorrubycin, vindesina, leurodina, mesilato de imatinib, paclitaxel, taxol, e similares. Em uma concretização preferida, o agente antineoplástico é Velcade, doxorrubicina, taxotere, docetaxel, paclitaxel, cis-platin, imitinib mesilato, ou gemicitebina. Em uma concretização preferida, o agente antineoplástico é Velcade ou doxorrubicina.

Outros agentes antineoplásticos úteis incluem estramustina, carboplatin, ciclofosfamida, bleomicin, gemicitibina, ifosamida, melfalan, hexa-

metila melamina, tiotepa, citarabin, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginase, camptotecin, CPT-11, topotecan, ara-C, bicalutamida, leuprolide, derivados de piridobenzoindol, interferons e interleukins.

Os compostos aqui descritos podem também ser usados em 5 combinação com inibidores de kinase, incluindo sunitinib, gefitinib, trastuzumab, bevacizumab, e lapatinib.

O agente quimioterapêutico e/ou terapia de radiação podem ser administrados de acordo com protocolos terapêuticos bem conhecidos na técnica. Será aparente àqueles versados na técnica que a administração do 10 agente quimioterapêutico e/ou terapia de radiação pode ser variada dependendo da doença sendo tratada, e dos efeitos conhecidos do agente quimioterapêutico e/ou terapia de radiação naquela doença. Também, de acordo com o conhecimento do versado, os protocolos terapêuticos (por exemplo, quantidades de dosagem e tempos de administração) podem ser variados 15 em vista dos efeitos observados dos agentes terapêuticos administrados (isto é, agente antineoplástico ou radiação) no paciente, e em vista das respostas observadas da doença aos agentes terapêuticos administrados.

Também, em geral, os compostos aqui descritos e o agente quimioterapêutico não têm que ser administrados na mesma composição 20 farmacêutica, e podem, devido às características físicas e químicas diferentes, terem que ser administrados por vias diferentes. Por exemplo, os compostos aqui descritos podem ser administrados intravenosamente para gerar e manter bons níveis de sangue, enquanto o agente quimioterapêutico pode ser administrado oralmente. A determinação do modo de administração e a 25 prudência de administração, onde possível, na mesma composição farmacêutica, está bem dentro do conhecimento do perito. A administração inicial pode ser feita de acordo com os protocolos estabelecidos conhecidos na técnica, baseados nos efeitos observados, na dosagem, modos de administração e tempos de administração, podem ser modificados pelo perito.

30 A escolha particular de agente quimioterapêutico ou radiação dependerá do diagnóstico do médico atendente e seu julgamento da condição do paciente, e do protocolo de tratamento apropriado.

Um composto aqui descrito, e agente quimioterapêutico e/ou radiação podem ser administrados concorrentemente (por exemplo, simultaneamente, essencialmente simultaneamente, ou dentro do mesmo protocolo de tratamento), ou seqüencialmente, dependendo da natureza da doença 5 proliferativa, da condição do paciente, e da escolha atual do agente quimioterapêutico e/ou radiação a serem administrados em conjunto (isto é, dentro de um protocolo de tratamento simples) com um composto aqui descrito.

Se um composto aqui descrito, e o agente quimioterapêutico e/ou radiação não são administrados simultaneamente ou essencialmente 10 simultaneamente, então a ordem ótima de administração do composto aqui descrito, e o agente quimioterapêutico e/ou radiação, podem ser diferentes para tumores diferentes. Desse modo, em certas situações, o composto aqui descrito pode ser administrado primeiro, seguido pela administração do agente quimioterapêutico e/ou radiação; e, em outras situações, o agente 15 quimioterapêutico e/ou radiação podem ser administrados primeiro, seguido pela administração de um composto aqui descrito. Esta administração alternada pode ser repetida durante um protocolo de tratamento simples. A determinação da ordem de administração, e o número de repetições de administração de cada agente terapêutico durante um protocolo de tratamento, 20 está bem dentro do conhecimento do médico após avaliação da doença sendo tratada e da condição do paciente. Por exemplo, o agente quimioterapêutico e/ou radiação podem ser administrados primeiro, especialmente se ele é um agente citotóxico, e, em seguida, o tratamento continuado com a administração de um composto aqui descrito seguido, onde determinado 25 vantajosamente, pela administração do agente quimioterapêutico e/ou radiação, e desse modo, até que o protocolo de tratamento seja completado.

Desse modo, de acordo com a experiência e conhecimento, o médico praticante pode modificar cada protocolo para a administração de um composto (agente terapêutico, isto é, composto aqui descrito, agente quimioterapêutico e/ou radiação) do tratamento, de acordo com as necessidades individuais do paciente, à medida que o tratamento procede.

Dosagem

Quando os compostos aqui descritos são administrados como farmacêuticos, a seres humanos e animais, eles podem ser dados por si, ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, 0,1 a 99% (mais preferivelmente, 10 a 30%) de ingrediente ativo em combinação com 5 um transportador farmaceuticamente aceitável.

Níveis de dosagem atuais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas aqui descritas podem ser variados de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que é efetiva para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente particular, composição, e modo de administração, sem ser tóxico ao paciente.

O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto particular aqui descrito empregado, ou sal deste, da via de administração, do tempo de administração, da taxa de excreção ou metabolismo do composto particular sendo empregado, 15 da taxa e extensão de absorção, da duração do tratamento, outros fármacos, compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto particular empregado, da idade, sexo, peso, condição, saúde geral e história médica anterior do paciente sendo tratado, e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

20 Um médico ou veterinário tendo perícia na técnica pode prontamente determinar e prescrever a quantidade efetiva da composição farmacêutica requerida. Por exemplo, o médico ou veterinário pode começar com doses dos compostos da invenção empregada na composição farmacêutica em níveis mais baixos do que requeridos de modo a alcançar o efeito terapêutico desejado, e aumentar gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja alcançado.

Em geral, uma dose adequada de um composto da invenção será aquela quantidade do composto que é a dose segura e efetiva mais baixa para produzir um efeito terapêutico. Tal dose efetiva geralmente 30 dependerá dos fatores aqui descritos. Geralmente, doses intravenosas dos compostos aqui descritos para um paciente variarão de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg por metro² dosado duas vezes por semana, preferivel-

mente entre cerca de 75 mg a 750 mg por metro² dosada duas vezes por semana, e, ainda mais preferivelmente, 100 mg a 500 mg por metro² dosada duas vezes por semana.

Enquanto é possível para um composto aqui descrito ser administrado sozinho, é preferível administrar o composto como uma formulação farmacêutica (composição).

O paciente que recebe este tratamento é qualquer animal em necessidade, incluindo primatas, em seres humanos particulares, e outros animais como eqüinos, bovino, suíno e ovelhas; e aves domésticas e animais de estimação em geral.

Um ou mais outros compostos ativos podem ser adicionados às formulações descritas acima para proporcionar formulações para combinação de terapia de câncer.

Os compostos podem ser administrados parenteralmente, isto é, outra do que por administração enteral e tópica. Os compostos podem ser administrados por injeção, por exemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradermal, intra-peritoneal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnóide, intra-espinhal e injeção intrasternal e infusão.

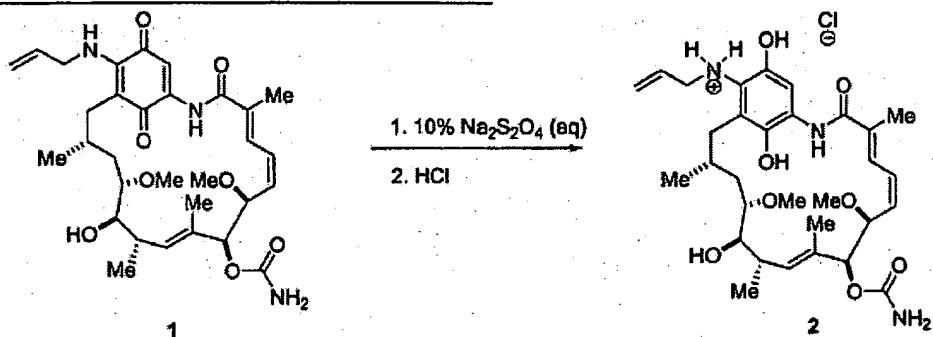
O composto pode também ser administrado sistemicamente ou perifericamente, isto é, administração outra do que diretamente no sistema nervoso central, tal que ele entra no sistema do paciente e, desse modo, é submetido a metabolismo e outros processos similares, por exemplo, administração subcutânea.

25 EXEMPLIFICAÇÃO

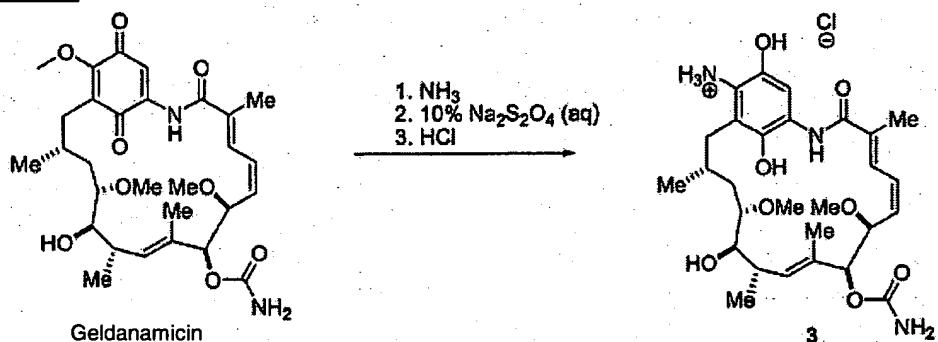
A invenção agora sendo geralmente descrita, ela será mais prontamente compreendida por referência aos exemplos seguintes, que são incluídos meramente para proposta de ilustrações de certos aspectos e concretizações da presente invenção, e não são pretendidos para limitar a invenção. Adicionalmente, os aminoácidos são representados na forma zwitriônica, e podem ser adicionalmente protonatados e existirem como o sal.

Exemplo 1

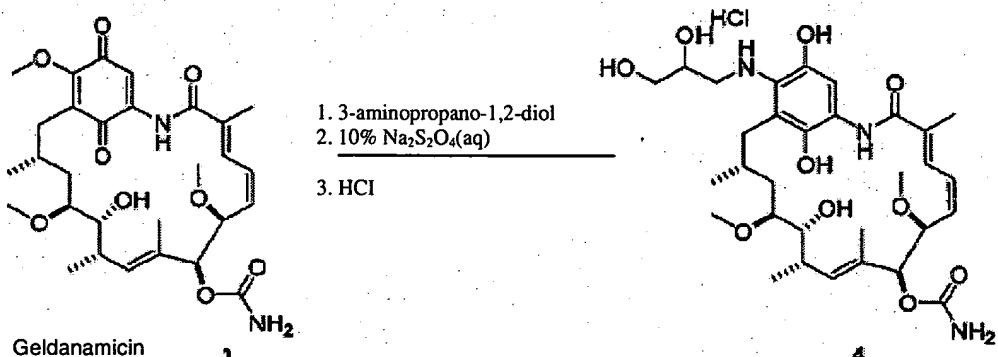
Preparação de Derivados de Hidroquinona Estáveis no Ar da Família de Geldanaminicin de Moléculas



17-Alilamino-17-Demetoxigeldanamicin (10,0 g, 17,1 mmols) em acetato de etila (200 mL) foi agitado vigorosamente com uma solução recentemente preparada de hidrossulfeto de sódio aquoso 10% (200 mL) por 2 horas à temperatura ambiente. A cor mudada de púrpura escura para amarelo claro, indica uma reação completa. As camadas foram separadas, e a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio (15 g). O agente de seca-gem foi enxaguado com acetato de etila (50 mL). O filtrado combinado foi acidificado com cloreto de hidrogênio 1,5 M em acetato de etila (12 mL) a pH 2 por 20 minutos. A pasta fluida resultante foi agitada por 1,5 hora à temperatura ambiente. Os sólidos foram isolados por filtração, enxaguados com acetato de etila (50 mL), e secados a 40 graus C, 1 mm de Hg, por 16 horas, para proporcionar 9,9 g (91%) de sólido não-branco. Cloridrato de hidroquinona bruta (2,5 g) foi adicionada a uma solução agitada de 5% de ácido clírico 0,01 N aq. em metanol (5 mL). A solução resultante foi clareada por filtração, em seguida diluída com acetona (70 mL). Os sólidos apareceram após 2-3 minutos. A pasta fluida resultante foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente, em seguida por 1 hora a 0-5 graus C. os sólidos foram isolados por filtração, enxaguados com acetona (15 mL), e secados.

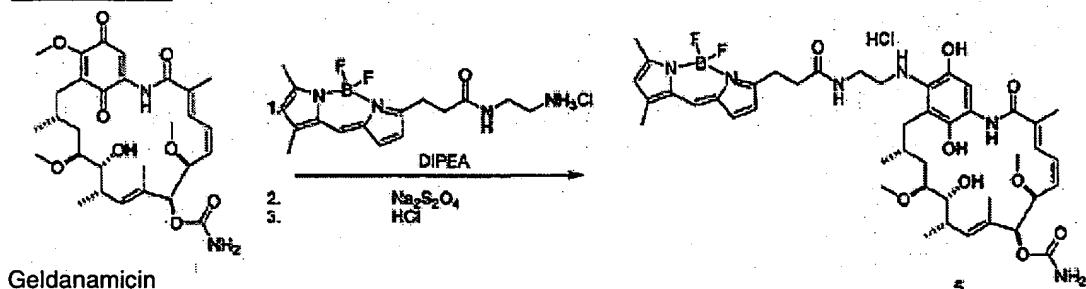
Exemplo 2

- Geldanamicin (1,12 g, 2 mmols, 1 equiv) foi adicionada a DCM anidro (5 mL). NH₃ em MeOH foi adicionado a esta solução (9 mL, 100 mmols, 50 equiv), e foi permitido agitar por 24 horas. Neste ponto a solução de reação foi diluída com DCM, e extraída com água, seguido por diluto HCl. A camada orgânica simples foi coletada lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada para produzir um sólido púrpuro. Este sólido foi recristalizado duas vezes de acetona/heptanos para produzir 0,239 de 17-amino-17-demetoxigeldanamicin.
- 10 17-amino-17-Demetoxigeldanamicin (0,55 g, 1 mmol, 1 equiv) foi dissolvido em EtOAc (100 mL). Uma solução recentemente preparada de hidrossulfeto de sódio aquoso 10% (10 mL) foi adicionada e agitada por 1 hora à temperatura ambiente. A cor mudada de púrpura escura para amarelo claro, indica uma reação completa. As camadas foram separadas, e a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio. O agente de secagem foi enxaguado com acetato de etila (2 X 10 mL). O filtrado combinado foi acidificado com cloreto de hidrogênio 1,5 M em acetato de etila (1 mL) a pH 2 por 20 minutos. A pasta fluida resultante foi agitada por 1,5 horas à temperatura ambiente. Os sólidos foram isolados por filtração, enxaguados com acetato de etila (10 mL), e secados sob vácuo para produzir o produto (0,524 g, 87% de rendimento).

Exemplo 3

Geldanamicin (0,600 g, 0,892 mmol, 1 equiv) foi adicionada em THF (10 mL) 3-amino-1,2-propanodiol (0,813 g, 8,92 mmols, 10 equiv). A reação foi agitada por 64 horas. A reação foi, em seguida, resfriada rapidamente com diluto HCl e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi coletada, secada sobre Na_2SO_4 , e concentrada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado usando-se cromatografia de coluna para produzir 27 mg do 17-amino substituído geldanamicin.

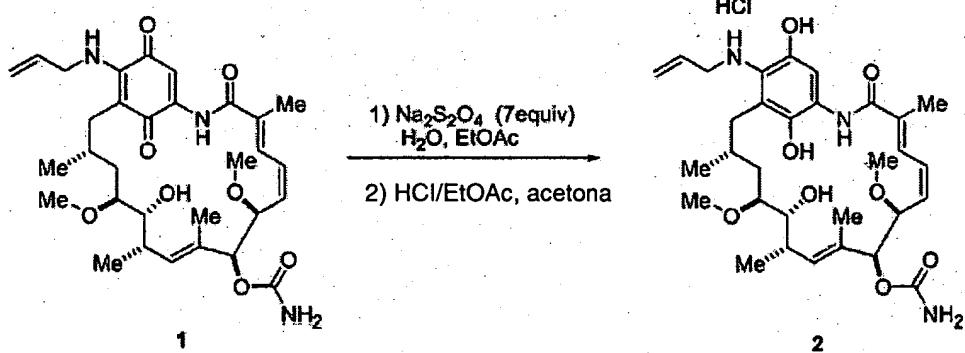
17-amino geldanamicin (0,200 g, 0,323 mmol, 1 equiv) foi dissolvido em EtOAc (4 mL), e tratada com uma solução 10% recentemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ em água (4 mL). Esta mistura foi vigorosamente agitada por 1 hora. A camada orgânica foi, em seguida, coletada. A camada aquosa foi extraída com 2 X 5 mL de EtOAc. As camadas foram combinadas, lavadas com água, secada com Na_2SO_4 . A camada orgânica foi, em seguida, tratada com HCl em EtOAc (1,6 M, 0,6 mL), e agitada por 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto (0,009 g).

Exemplo 4

Geldanamicin (0,22 g, 0,04 mmol, 1,5 equiv) e BODIPY-FL-EDA-HCl (0,010 g, 0,26 mmol, 1 equiv) foram adicionados a DCM anidro (2 mL),

DIPEA (30 μ L, 0,16 mmol, 6 equiv) foi adicionado, e a solução de reação foi agitada sob nitrogênio por 72 horas. A reação foi, em seguida, diluída com DMC, extraída com água, secada sobre Na_2SO_4 , e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 5 benzoquinona 17-amino substituída. Este material foi dissolvido em EtOAc (20 mL) e tratado com uma solução 10% recentemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ em água (5 mL). Esta mistura foi vigorosamente agitada por 1 hora. A camada orgânica foi, em seguida, coletada. A camada aquosa foi extraída com 2 X 5 mL de EtOAc. As camadas foram combinadas, lavadas com água, 10 secada com Na_2SO_4 . A camada orgânica foi, em seguida, tratada com HCl em EtOAc (1,6 M, 0,6 mL), e agitada por 20 minutos. A solução de reação foi, em seguida, concentrada para selagem sob pressão reduzida. O cru foi purificado por refluidização de pasta do material de EtOAc/MTBE. O sólido 15 foi lavado com MTBE e secado sob pressão reduzida para produzir o produto (0,04 g).

Exemplo 5



Acetato de etila anidro (170 mL) foi adicionado a um frasco, seguido por 17-AAG (8,41 g, 1,44 mmol, 1 equiv). A mistura púrpura resultante foi agitada vigorosamente sob nitrogênio. Uma solução recentemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 10% (aq) (1,682 g em 170 mL de água deionizada, 10,1 mmols, 7 equiv) foi adicionada e a mistura vigorosamente agitada por 70 minutos. A cor mudada de púrpura para laranja indica uma reação completa. As camadas foram permitidas separar, e a camada aquosa de fundo foi removida usando-se um funila separador. A camada orgânica foi secada com MgSO_4 . O agente de secagem foi removido por filtração. O filtrado foi transferido para um frasco evaporador rotativo. Acetato de etila (50 mL) foi usado,

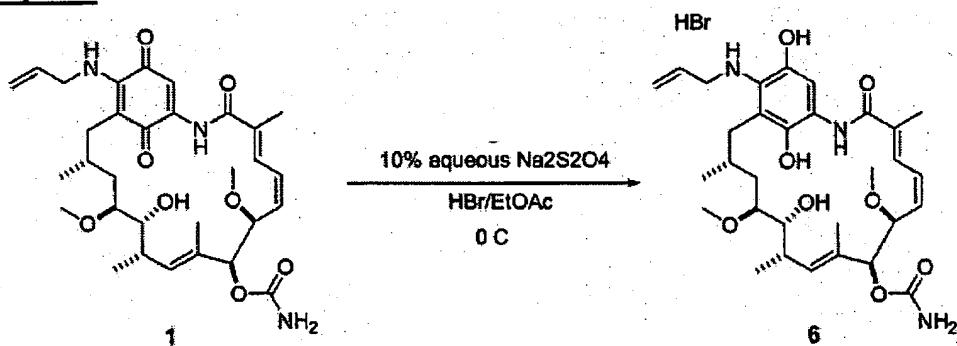
em porções, para lavar a almofada de $MgSO_4$ e o filtrado lavado foi também adicionado ao frasco evaporador rotativo.

A mistura laranja-marrom foi concentrada no evaporador rotativo em um óleo. O acetato de etila remanescente foi removido sob vácuo.

Enquanto esta mistura foi concentrada, uma solução 5,3 M de HCl em acetato de etila foi preparada. Acetato de etila (16,8 mL) foi adicionado a um frasco Erlenmeyer, e gás HCl borbulhado na mistura de agitação por 1 hora (com arrefecimento, acetona/gelo) para alcançar saturação. A solução foi, em seguida, aquecida à temperatura ambiente sob um espaço principal de nitrogênio.

O óleo foi dissolvido em acetona (252 mL) e transferido para um frasco de reação equipado com um funila de adição, um agitador, um termômetro, e uma atmosfera de nitrogênio. O filtrado combinado e enxaguado foi acidificado por 5 minutos a um pH final de 2,5. A pasta fluida resultante foi agitada por 18 minutos à temperatura ambiente, e os sólidos foram, em seguida, isolados por filtração e lavados duas vezes com acetona (84 mL). O sólido foi, em seguida, secado sob pressão reduzida para produzir o produto.

Exemplo 6



17-Alilamino-17-Demetoxigeldanamicin (1,0 g, 1,71 mmol) em acetato de etila (200 mL) foi agitado vigorosamente com uma solução recentemente preparada de hidrossulfeto de sódio aquoso 10% (2 g em 20 mL de água) por 30 minutos à temperatura ambiente. A cor mudada de púrpura escura para amarelo claro indica uma reação completa. As camadas foram separadas, e a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio (1 g). O solvente de reação foi coletado e o agente de secagem foi enxaguado com acetato de etila (1 mL). O filtrado combinado foi arrefecido a 0°C e acidifica-

do com brometo de hidrogênio 1,5 M em acetato de etila até que um precipitado se formou. A pasta fluida resultante foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Os sólidos foram isolados por filtração, enxaguados com acetato de etila (1 mL), e secados a 40°C, 1 mm de Hg, por 16 horas, para proporcionar 0,352 g (31%) de sólido não-branco.

5 Exemplo 7

Materiais e Métodos para Análise In Vitro de Culturas Celulares

As linhagens de célula de câncer humano SKBr3, MV4-11, K562, SK-MEL-28, LnCAP, e MDA-MB-468 foram obtidas a partir de American Type Culture Collection (Manassas, V. A). As células de mieloma múltiplo RPMI-8226 e MM1 foram de Dr. Teru Hidemitsu (Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA). Todas as linhas de células foram determinadas para serem livres de micoplasma. As células foram mantidas em meio RPMI-1640 suplementado com 10% de FBS inativado por calor, 50 unidades/mL de estreptomicin e 50 unidades/mL de penicilina, e incubadas a 37 graus C em 5% de CO₂. As células aderentes foram dissociadas com 0,5% de tripsina e 0,02% de EDTA em solução salina tampão fosfato (PBS) sem cálcio e magnésio antes de revestimento para experimentação.

20 Análise In Vitro

Citotoxicidade de Células MM1

Ensaios Alamar Blue. Células MM1 (50.000/cavidade) foram incubadas por 72 horas com concentrações aumentadas do composto teste. Alamar blue foi adicionado às cavidades, e fluorescência medida 4 horas após incubação a 37°C.

Citotoxicidade de Célula SKBr3

Células SKBr3 foram incubadas por 72 horas com concentrações aumentadas do composto teste. Para os estudos de viabilidade, Alamar blue foi adicionado, e as cavidades lidas após uma incubação de 6 horas.

30 Citotoxicidade de Célula MDA-MB-468

Células MDA-MB-468 foram incubadas por 72 horas com concentrações aumentadas do composto teste. Para os estudos de viabilidade,

Alamar blue foi adicionado, e as cavidades lidas após uma incubação de 6 horas.

Citotoxicidade de Célula MV4-11

Células MV4-11 foram incubadas por 3 dias com concentrações 5 aumentadas do composto teste. A viabilidade da célula foi acessada usando-se uma leitura de Alamar blue.

Citotoxicidade de Célula K562

Células K562 foram incubadas com concentrações aumentadas 10 do composto teste. A viabilidade da célula foi acessada usando-se uma leitura de Alamar blue.

Citotoxicidade de Célula SK-MEL-28

Concentrações aumentadas do composto teste foram adicionadas às células SK-MEL-28 em cultura por 2, 3 ou 4 dias, e a viabilidade das células foi medida usando-se Alamar blue.

15 Citotoxicidade de Célula LnCAP

Concentrações aumentadas do composto teste adicionado às células LnCAP em cultura por 4 dias, e a viabilidade das células foi medida usando-se Alamar blue.

Exemplo 8

20 Análise In Vivo

Modelo de Mieloma Múltiplo

Os efeitos do composto teste foram estudados em uma linha de célula de mieloma múltiplo humano RPMI-8226 em camundongos SCID/NOD machos. Neste estudo, os camundongos machos foram implantados subcutaneamente com células RPMI-8226 (1×10^7 células). Quando o tamanho 25 médio do tumor alcançou 100 mm^3 , os animais foram aleatoriamente transferidos para grupos de tratamento (N=10-15/grupos) para receberem, ou veículo (50 mM de citrato, 50 mM de ascorbato, 2,4 mM de EDTA ajustado para pH 3,0) ou 100 mg/kg (300 mg/m²) do composto teste três dias consecutivos 30 por semana. O artigo teste ou veículo foi administrado intravenosamente (IV) via a veia em um volume de 0,2 mL por aproximadamente 20 segundos (seg). Os animais foram sacrificados após 45 dias, e os volumes do tumor

comparados.

Modelo de Carcinoma de Seio

Um estudo foi realizado no modelo de carcinoma de seio MDA-MB-468 para acessar a capacidade do composto teste para reduzir o volume do tumor subcutâneo. Neste estudo, camundongos atípicos nu/nu fêmeas foram implantados subcutaneamente com células de MDA-MB-468 (1×10^7 células). Quando o tamanho médio do tumor alcançou 100 mm^3 , os animais foram aleatoriamente transferidos ($N=10-15/\text{grupo}$) para um dos seguintes grupos de tratamento; veículo ou o composto teste em 100 mg/kg (300 mg/m^2) duas vezes por semana toda semana. O artigo teste ou veículo foi administrado intravenosamente (IV) via a veia em um volume de $0,2 \text{ mL}$ por aproximadamente 20 segundos (seg). Os animais foram sacrificados após 120 dias, e os volumes do tumor comparados.

Modelo de Carcinoma Ovariano

Um estudo foi realizado no modelo de xenoenxerto de camundongo SKOV-3 ovariano para acessar a capacidade do composto teste para reduzir o volume do tumor subcutâneo. Neste estudo, camundongos atípicos nu/nu fêmeas foram implantados subcutaneamente com células de SKOV-3 (1×10^7 células). Quando o tamanho médio do tumor alcançou 100 mm^3 , os animais foram aleatoriamente transferidos para grupos de tratamento ($N=10-15/\text{grupo}$) para receber qualquer veículo, o composto teste em 100 mg/kg (300 mg/m^2) duas vezes por semada. O artigo teste ou veículo foi administrado intravenosamente (IV) via a veia em um volume de $0,1 \text{ mL}$ por aproximadamente 10 segundos (seg). Os animais foram sacrificados após 88 dias, e os volumes do tumor comparados.

Modelo de pulmão de Murino Lewis

Um estudo foi realizado no modelo de pulmão de Lewis de camundongo para acessar a capacidade do composto aqui descrito para reduzir ambos o volume do tumor subcutâneo, bem como a incidência de metástase de pulmão. Neste estudo, camundongos C57B1/6 foram implantados subcutaneamente com células de pulmão de Lewis (1×10^6 células). Quando o tamanho médio do tumor alcançou 71 mm^3 , os animais foram aleatoria-

mente transferidos (N=10-15/grupo) para um dos seguintes grupos de tratamento; veículo e Composto 2 75 mg/m² Segunda, Quarta e Sexta feira (MWF) por 3 ciclos. Cada cicloconsistia em 5 dias por semanad de tratamento. O artigo teste ou veículo foi administrado via a veia em um volume de 0,2 mL 5 por aproximadamente 30 segundos (seg). Os animais foram sacrificados após 25 dias, e os volumes do tumor comparados.

Carcinoma de Próstata

Dois estudos foram realizados em modelos de xenoenxerto de próstata de camundongo PC-3 para acessar a capacidade do composto teste para reduzir o volume do tumor subcutâneo como um agente simples ou em combinação com padrão atual de cuidado. Em ambos os estudos, camundongos atípicos nu/nu fêmeas foram implantados subcutaneamente com células de PC-3 (1 x 10⁷ células). Quando o tamanho médio do tumor alcançou 100 mm³, os animais foram aleatoriamente transferidos (N=10-10 15/grupo). No primeiro estudo, os camundongos receberam qualquer veículo, o composto teste 100 mg/kg (300 mg/m²) duas vezes por semada. O artigo teste ou veículo foi administrado via a veia em um volume de 0,2 mL por 15 20 aproximadamente 20 segundos (seg). Os animais foram sacrificados após 64 dias, e os volumes do tumor comparados.

Um segundo estudo foi realizado neste modelo para acessar o composto teste em combinação com o padrão de cuidado, Taxotere. Neste estudo, grupos separados de 10-15 camundongos foram aleatoriamente transferidos para receberem veículo, o composto teste 100 mg/kg (300 mg/m²) duas vezes por semada, Taxotere 5 mg/kg (15 mg/mm²) uma vez por semana ou 25 combinação do composto teste com Taxotere. Os animais foram sacrificados após 64 dias, e os volumes do tumor comparados.

Exemplo 9

Resultados Biológicos

Os resultados a partir da análise de atividade biológica das hidroquininas da invenção são apresentados abaixo. Todos os valores são expressos como a média ± SEM. A análise dos dados consistiu em uma análise de uma via de diferença, e se apropriado, seguido por teste de Dun- 30

nets para acessar diferenças entre veículos e grupos de tratamento. As diferenças são consideradas significantes em $p < 0,05$.

Resultados In Vitro

<u>Linha de Célula</u>	<u>Composto 2 (EC₅₀)</u>	<u>17-AAG (EC₅₀)</u>
MM1.s	307 nM	306 nM
SKBr3	32 nM	34 nM
MDA-MB-468	335 nM	356 nM
MV4-11	25 nM	38 nM
K562	29 nM	50 nM
SK-MEL-28	200 nM	-----
LnCAP	73 nM	-----

Resultados In Vivo

<u>Linha de Célula</u>	<u>% de Crescimento de Tumor Comparada a</u>		
	<u>Veículo</u>	<u>Composto 2</u>	<u>Composto 2 + Taxotere</u>
RPMI-8226	71%	-----	
MDA-MB-468	76%	-----	
SKOV-3	58%	-----	
Célula de Pulmão de Lewis	60%	-----	
PC-3	50%	84%	

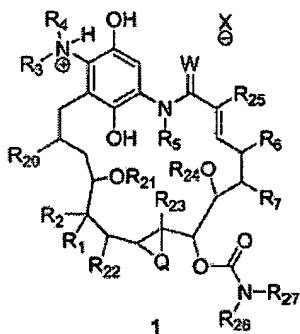
<u>Ligaçāo do Composto 2 e 17-AAG em Hsp90</u>	
<u>Composto</u>	<u>Ki</u>
Composto 2	28 nM
17-AAG	67 nM

5. EQUIVALENTES & INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

É compreendido que os exemplos e concretizações aqui descritos são para proposta ilustrativa somente, e que várias modificações ou mudanças à luz destas serão sugeridas aos técnicos no assunto, e são incluídas dentro do espírito e campo desta aplicação e escopo das reivindicações 10 em anexo. Todos as Patentes dos Estados Unidos e publicações de pedido de patente dos Estados Unidos aqui citadas são, desse modo, incorporadas por referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de hidroquinona ansamicin representado pela fórmula 1:



na qual, independentemente para cada ocorrência,

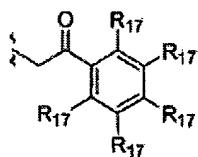
5 W é oxigênio ou enxofre;
 Q é oxigênio, NR, N(acila), ou uma ligação;
 X⁻ é uma base conjugada de um ácido farmaceuticamente
aceitável:

R para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila;

R₁ é hidroxila, alcoxila, -OC(O)R₈, -OC(O)R₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄, ou haleto; e R₂ é hidrogênio, alquila, ou aralquila; ou R₁ e R₂ tomados juntos, junto com o carbono ao qual 15 estão ligados, representam -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)-, ou -(C=N-R)-:

R₃ e R₄ são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, e -[(CR₂)_p]-R₁₆; ou R₃ tomado junto com R₄ representa um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, alquila, e um grupo tendo a fórmula 1a:



na qual R_{17} é selecionado independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, haleto, hidroxila, alcóxi, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxila, nitrila, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$,

5 $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$, e $-CH_2O$ -heterociclila;

R_6 e R_7 são hidrogênio; ou R_6 e R_7 tomados juntos formam uma ligação;

R_8 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou $[(CR_2)_p]-R_{16}$;

10 R_9 é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou $[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{10} e R_{11} são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, e $[(CR_2)_p]-R_{16}$; ou

15 R_{10} e R_{11} tomados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados representam um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

R_{12} é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou $[(CR_2)_p]-R_{16}$;

20 R_{13} e R_{14} são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila e $[(CR_2)_p]-R_{16}$; ou R_{13} e R_{14} tomados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados representam um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

25 R_{16} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, acilamino, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $S(O)_2-OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$, e $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

30 p é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

R_{18} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, hetero-

cicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila;

R₁₉ para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; ou R₁₈ tomado junto com R₁₉ representam um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₄ e R₂₅ para cada ocorrência são independentemente alquila;

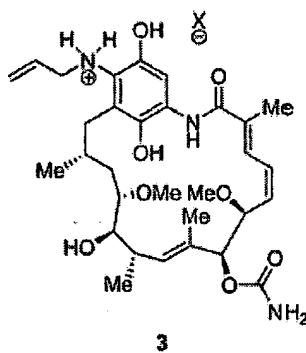
R₂₃ é alquila, -CH₂OH, -CHO-, -COOR₁₈, ou CH(OR₁₈)₂;

R₂₆ e R₂₇ para cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; e

a estereoquímica absoluta em um centro estereogênico de fórmula 1 pode ser R ou S, ou uma mistura destes, e a estereoquímica de uma ligação dupla pode ser E ou Z, ou uma mistura destes,

caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um ou mais tumores estromais gastrointestinais em um mamífero.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto de hidroquinona ansamicin é representado pela fórmula



na qual X⁻ é selecionado a partir do grupo consistindo em cloreto, brometo, iodeto, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, metilsulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, trifluormetilsulfonato, 10-camprofosulfonato, ácido-5-sulfônico naftaleno-1-sulfonato, etan-1-ácido sulfônico-2-sulfonato, sal de ácido ciclâmico, sal de ácido tiociâmico, naftaleno-2-sulfonato, e oxalato.

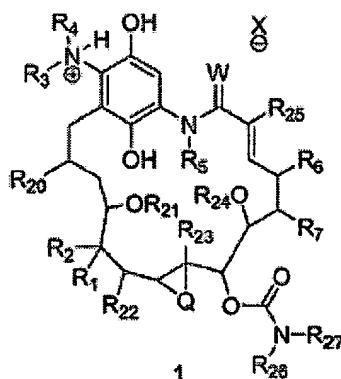
3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto de hidroquinona ansamicin é um sal farmaceuticamente aceitável de 17-alilamino-17-demetoxi-18,21-dihidrogeldanamicin.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato 5 de que o referido composto de hidroquinona ansamicin é o cloreto de 17-alilamino-17-demetoxi-18,21-dihidrogeldanamicin.

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o referido mamífero é um ser humano.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, 10 caracterizado pelo fato de que a composição é formulada para administração por inalação, oral, intravenosa, sublingual, ocular, transdermal, retal, vaginal, tópica, intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutânea, bucal ou nasal.

7. Composição farmacêutica para o tratamento de um ou mais tumores estromais gastrointestinais em um mamífero caracterizada pelo fato 15 de compreender uma quantidade eficaz de um composto de hidroquinona ansamicin representando pela fórmula 1:



na qual, independentemente para cada ocorrência,

W é oxigênio ou enxofre;

Q é oxigênio, NR, N(acila), ou uma ligação;

20 Q- é uma base conjugada de um ácido farmaceuticamente aceitável;

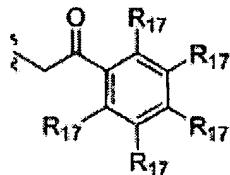
R para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila;

25 R₁ é hidroxila, alcoxila, -OC(O)R₈, -OC(O)R₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁,

-OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄, ou haleto; e R₂ é hidrogênio, alquila, ou aralquila; ou R₁ e R₂ tomados juntos, junto com o carbono ao qual estão ligados, representam -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)-, ou -(C=N-R)-;

5 R₃ e R₄ são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, e -[(CR₂)_p]-R₁₆; ou R₃ tomado junto com R₄ representa um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

10 R₅ é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, aralquila, e um grupo tendo a fórmula 1a:



1a

na qual R₁₇ é selecionado independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, haleto, hidroxila, alcóxi, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxila, nitila, -COR₁₈, -CO₂R₁₈, -N(R₁₈)CO₂R₁₉, -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)SO₂R₁₉, -N(R₁₈)C(O)N(R₁₈)(R₁₉), e -CH₂O-heterociclila;

R₆ e R₇ são hidrogênio; ou R₆ e R₇ tomados juntos formam uma ligação;

20 R₈ é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou -[(CR₂)_p]-R₁₆;

R₉ é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou -[(CR₂)_p]-R₁₆;

25 R₁₀ e R₁₁ são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, e -[(CR₂)_p]-R₁₆; ou R₁₀ e R₁₁ tomados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados representam um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

R₁₂ é alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterociclo-

alquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, ou $[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{13} e R_{14} são cada independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila e $[(CR_2)_p]-R_{16}$; ou

5 R_{13} e R_{14} tomados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados representam um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

R_{16} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, acilamino, -

$N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, -

10 $OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, -
 $C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $S(O)_2-OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, -

$N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$, e $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

15 R_{18} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, e heteroaralquila;

R_{19} para cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; ou R_{18} tomado junto com

20 R_{19} representam um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} e R_{25} para cada ocorrência são independentemente alquila;

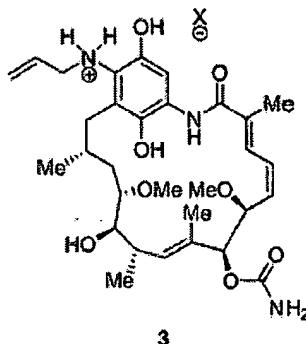
R_{23} é alquila, $-CH_2OH$, $-CHO-$, $-COOR_{18}$, ou $CH(OR_{18})_2$;

25 R_{26} e R_{27} para cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila; e

a estereoquímica absoluta em um centro estereogênico de fórmula 1 pode ser R ou S, ou uma mistura destes, e a estereoquímica de uma ligação dupla pode ser E ou Z, ou uma mistura destes.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o referido composto de hidroquinona ansamicin é represen-

tado pela fórmula



na qual X^- é selecionado a partir do grupo consistindo em cloreto, brometo, iodeto, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , metilsulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, trifluormetilsulfonato, 10-camprosulfonato, ácido-5-sulfônico naftaleno-1-sulfonato, etan-1-ácido sulfônico-2-sulfonato, sal de ácido ciclâmico, sal de ácido tiociâmico, naftaleno-2-sulfonato, e oxalato.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o referido composto de hidroquinona ansamicin é um sal farmaceuticamente aceitável de 17-alilamino-17-demetoxi-18,21-dihidrogeldanamicin.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o referido composto de hidroquinona ansamicin é o cloreto de 17-alilamino-17-demetoxi-18,21-dihidrogeldanamicin.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, caracterizada pelo fato de que o referido mamífero é um ser humano.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, caracterizada pelo fato de estar formulada para administração por inalação, oral, intravenosa, sublingual, ocular, transdermal, retal, vaginal, tópica, intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutânea, bucal ou nasal.

RESUMO

Patente de Invenção: "**USO DE HIDROQUINONA ANSAMICINS E COM-
POSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

A presente invenção proporciona usos de compostos de hidro-
5 quinona ansamicin para a fabricação de composição farmacêutica para o
tratamento de distúrbios, tais como câncer, pela administração.