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

(11) PI 0610644-7 B1

(22) Data do Depósito: 22/03/2006

(45) Data de Concessão: 29/09/2020

(54) Título: COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE TAL COMPOSTO E UM VEÍCULO OU DILUENTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL.

(51) Int.Cl.: C07D 277/10; A61K 31/426; A61P 39/04.

(30) Prioridade Unionista: 04/04/2005 US 60/668,045.

(73) Titular(es): UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION.

(72) Inventor(es): RAYMOND J. BERGERON.

(86) Pedido PCT: PCT US2006010945 de 22/03/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/107626 de 12/10/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/10/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM CARREADOR OU DILUENTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E O COMPOSTO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO PATOLÓGICA, MÉTODO PARA REDUZIR ESTRESSE OXIDANTE, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE PADECE DE ENFERMIDADE NEOPLÁSTICA OU UMA CONDIÇÃO PRÉ-NEOPLÁSTICA. Compostos representados pela fórmula estrutural descrita neste contexto, tal como a Fórmula Estrutural (I), são de utilidade no tratamento de condições tais como sobrecarga de metal, estresse oxidante, e condições neoplásticas e pré-neoplásticas.

COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE TAL COMPOSTO E UM VEÍCULO OU DILUENTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL

Pedido Relacionado

[001] O presente pedido reivindica o benefício do pedido provisório U.S. No. 60/668.045, depositado em 4 de abril de 2005. A totalidade dos ensinamentos do pedido supracitado fica incorporada neste contexto por referência.

Patrocínio Governamental

[002] A invenção foi patrocinada, no seu todo ou em parte, pela concessão No. R01-DK49108 do National Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Advisory Council (NIDDK) do National Institute of Health (NIH). O governo é detentor de determinados direitos na invenção.

Antecedentes da Invenção

[003] O metabolismo de ferro em primatas é caracterizado por um processo de reciclagem altamente eficiente. Conseqüentemente, não existe mecanismo específico para a eliminação deste metal de transição. Por causa da falta de um mecanismo de liberação de ferro, a introdução de "excesso de ferro" neste laço metabólico fechado freqüentemente conduz a sobrecarga crônica e pode por último conduzir a dano biológico (por exemplo, dano de tecido peroxidativo). Existe um número de maneiras pelas quais é introduzido excesso de ferro, incluindo uma dieta de alto teor de ferro, in-

gestão de ferro crítica ou mal-absorção do metal. Em cada uma destas situações, um paciente pode ser tratado tipicamente por flebotomia para reduzir níveis de ferro. Entretanto, para síndromes de sobrecarga de ferro resultante de terapia de transfusão crônica, por exemplo, anemia aplástica e talassemia, a flebotomia não é uma opção. Nestas síndromes de sobrecarga de ferro secundárias, a origem do excesso de ferro situa-se nas células vermelhas do sangue transfundidas. Uma vez que a remoção das células vermelhas do sangue para remediar este problema seria contraproducente, um método de remoção de ferro alternativo é a terapia de quelação.

[004] Muito embora esforço considerável tenha sido investido no desenvolvimento de novas terapias para gerenciar a sobrecarga de ferro resultante da talassemia, com particularidade terapêuticas que podem ser administradas oralmente, a desferrioxamina B, um quelador de ferro de hidroxamato hexacoordenado produzido por *Streptomyces pilosus*, é ainda o protocolo de escolha. Entretanto, a desferrioxamina B não é ideal para terapia de quelação, porque o ferro é removido com uma baixa efiiência. Adicionalmente, a atividade oral de desferrioxamina B é marginal, requerendo assim administração parenteral, que pode resultar em anuência do paciente insatisfatória, particularmente para pacientes com necessidade de terapia de quelação a longo prazo.

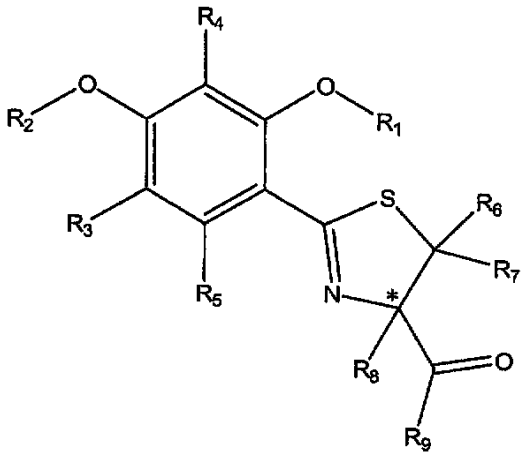
[005] Um número substancial de queladores de ferro sintéticos foi estudado nos últimos anos como po-

tenciais terapêuticos oralmente ativos, por exemplo, piridoxal isonicotinoil hidrazona (PIH), hidroxioiridonas e ácido *N,N'*-bis-(2-hidroxibenziletilenodiamina)-*N,N'*-diacético (HBED); entretanto, os queladores sintéticos ainda não mostraram as propriedades desejadas (por exemplo, quelação efetiva, atividade oral adequada, e toxicidade aceitável). Também foram estudades os sideróferos, incluindo enterobactin e o ácido rodotorúlico. Entretanto, tanto o enterobactin quanto o ácido rodotorúlico exibiram toxicidade inaceitável e nenhum demonstrou atividade oral mensurável. De uma maneira geral, muito embora fosse desenvolvido um grande número de sideroforos e de queladores de ferro sintéticos, a grande maioria foi abandonada porque as suas propriedades não são adequadas para o uso no tratamento de sobrecarga de ferro crônica.

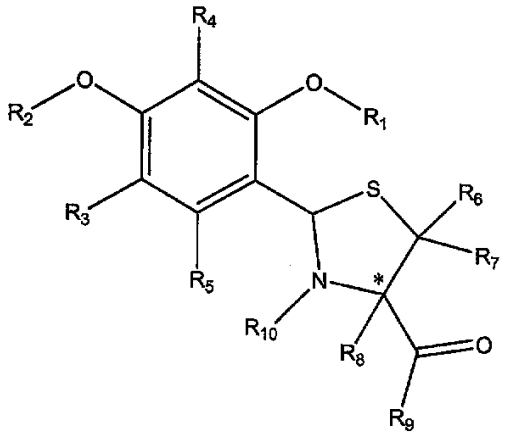
[006] Conseqüentemente, existe ainda uma necessidade quanto a novos queladores de ferro que possam ser usados na quelação e remoção de ferro a partir de um organismo, possua biodisponibilidade oral adequada e/ou possuam toxicidade mínima para um paciente.

Sumário da Invenção

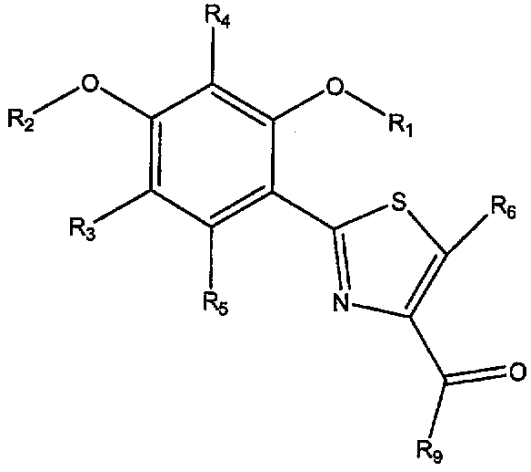
[007] O presente pedido refere-se a compostos que são caracterizados por uma fórmula estrutural selecionada a partir das Fórmulas Estruturais (I), (II) e (III):



(I)



(II)



(III),

R_1 é -H ou um grupo de acil;

R_2 é $-[(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-R'$;

R_3, R_4 e R_5, são cada um independentemente –H, um grupo de alquila, ou $–OR_{11}$;

R_6, R_7 e R_8 são cada um independentemente –H ou um grupo de alquila;

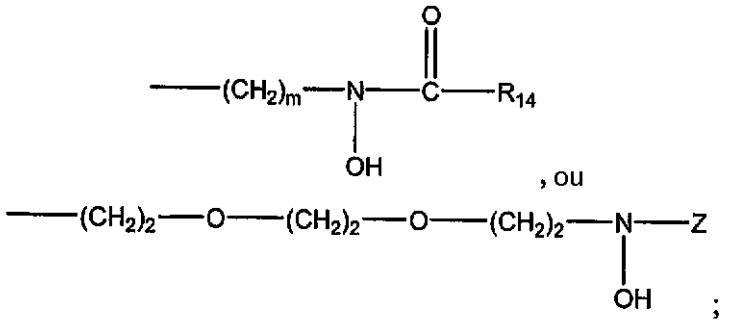
R_9 é $–OR_{12}$ ou $–N(OH)R_{13}$;

R_{10} é é –H ou um grupo de alquila;

R_{11} é é –H, um grupo de alquila ou um grupo de acil;

R_{12} é –H ou um grupo de alquila;

R_{13} é um grupo de alquila,



;

R_{14} é um grupo de alquila

R’ é um grupo de alquila;

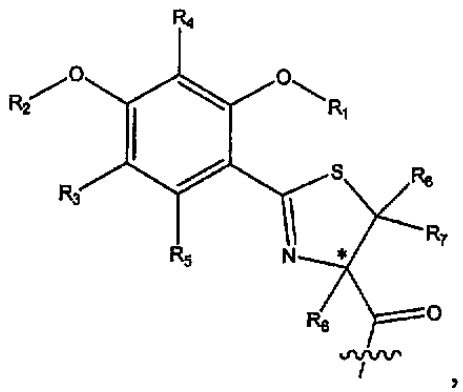
m é um inteiro de 1 a 8;

cada n é independentemente um inteiro de 1 a 8;

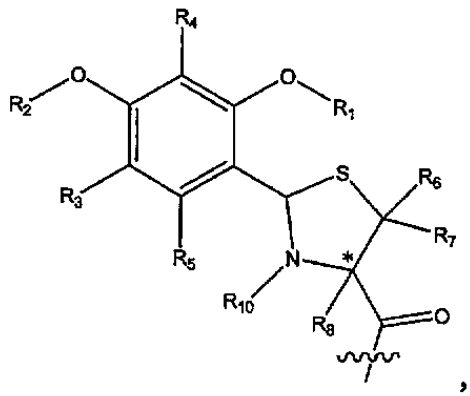
x é um inteiro de 1 a 8;

y é um inteiro de 0 a 8;

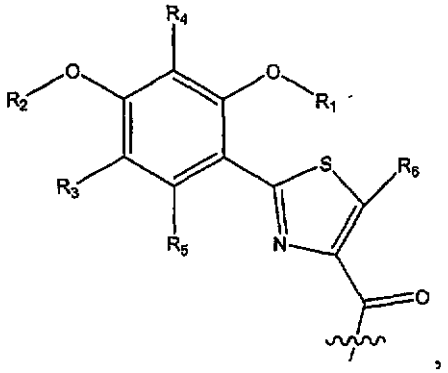
Z é $–C(O)R_{14}$,



,



, ou



,

ou um sal, solvato ou hidrato do mesmo.

[008] A invenção inclui composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção em conjunto com um veículo ou diluente. As composições farmacêuticas podem ser para o uso em terapia.

[009] Em uma outra concretização, a presente invenção consiste em um método de tratamento de uma condição patológica susceptível a quelação ou separação de um metal trivalente em um paciente, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente efetiva de um composto representado por uma fórmula estrutural selecionada a partir das

Fórmulas Estruturais (I),(II),(III) ou uma composição farmacêutica que inclui um destes compostos.

[0010] Os compostos da invenção também podem ser usados em um método de reduzir estresse oxidativo em um paciente que sofre de enfermidade neoplástica ou uma condição pré-neoplástica, em que uma quantidade terapeuticamente efetiva de um dos compostos ou composições farmacêuticas da invenção é administrada ao paciente.

[0011] A invenção também se refere ao uso de compostos expostos neste contexto em terapia medicinal. A invenção refere-se outrossim ao uso dos compostos da invenção para a manufatura de um medicamento para terapia, por exemplo, para tratamento de condições patológicas capazes de reagirem à quelação ou separação de metais, para reduzirem estresse oxidativo e para o tratamento de enfermidade neoplástica ou de uma condição pré-neoplástica.

[0012] Os queladores de metais da invenção têm a vantagem de ser dotados de uma eficiência de desobstrução de ferro desejável. Os queladores de metais podem possuir um volume de distribuição diferente dos queladores atualmente conhecidos, resultando em uma distribuição diferente entre os órgãos. Esta distribuição diferente pode permitir penetração em órgãos tais como o coração, cérebro e pâncreas, bem como resultando na maior parte da desobstrução dos queladores no fígado, diminuindo deste modo o risco de toxicidade

para os rins. Vantajosamente os compostos da invenção exibem uma baixa concentração nos rins em seguida à sua administração.

Descrição Breve dos Desenhos

[0013] Os precedentes e outros objetivos, aspectos e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição mais particular de concretizações preferidas da invenção, tais como ilustrada nos desenhos anexos em que caracteres de referência semelhantes referem-se às mesmas partes através das diferentes vistas. Os desenhos não estão necessariamente em escala, sendo que a ênfase está dirigida à ilustração dos princípios da invenção.

[0014] A Figura 1 mostra a eficiência de desobstrução de ferro dos compostos da invenção em um modelo de rato canulado de duto biliar, não sobrecarregado por ferro.

[0015] A Figura 2 mostra a distribuição de compostos da invenção nos rins de roedores além do tempo em seguida à administração subcutânea.

[0016] A Figura 3 mostra a distribuição de compostos da invenção no fígado de roedores além do tempo em seguida à administração subcutânea.

[0017] A Figura 4 mostra a distribuição de compostos da invenção no coração de roedores além do tempo em seguida à administração subcutânea.

[0018] A Figura 5 mostra a distribuição de compostos da invenção no pâncreas de roedores além do

tempo em seguida à administração subcutânea.

[0019] A Figura 6 mostra a distribuição de (S)-4'-(HO)-DADFT e (S)-4'-(CH_3O)-DADFT no fígado de roedores além do tempo em seguida à administração subcutânea.

[0020] A Figura 7 mostra a distribuição de (S)-4'-(HO)-DADFT e (S)-4'-(CH_3O)-DADFT no coração de roedores além do tempo em seguida à administração subcutânea.

[0021] A Figura 8 mostra a distribuição de (S)-4'-(HO)-DADFT e (S)-4'-(CH_3O)-DADFT no pâncreas de roedores além do tempo em seguida à administração subcutânea.

[0022] A Figura 9 mostra a excreção de urânio em ratos induzidos por compostos da invenção em seguida à administração.

Descrição Detalhada da Invenção

[0023] Os compostos da invenção são representados por uma fórmula estrutural selecionada a partir das Fórmulas Estruturais (I),(II),(III) tais como descritas anteriormente.

[0024] Tal como discutido mais adiante, estereoisômeros e misturas de estereoisômeros dos compostos expostos neste contexto estão incluídos na invenção.

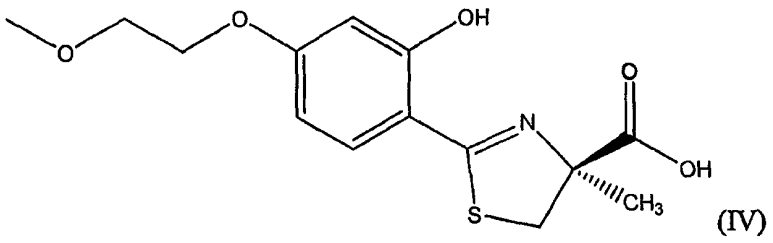
[0025] Tipicamente, os compostos da invenção são representados pelas Fórmulas Estruturais (I), onde as variáveis são tais como definidas anteriormente.

[0026] De acordo com uma concretização, R_9 nas

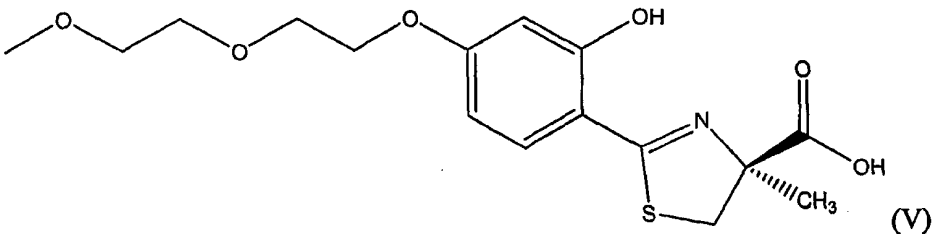
Fórmulas Estruturais (I)-(III) é $-OR_{12}$.

[0027] Quando R_9 é $-OR_{12}$, os compostos da invenção podem ter um ou mais dos seguintes aspectos: (1) ão podem ter um ou mais dos seguintes aspectos: (1) R_8 é –H ou $-CH_3$; (2) R_6 e R_7 são cada um deles –H ou $-CH_3$, preferentemente, -H; (3) R_3, R_4 e R_5 são cada um deles –H; (4) R_2 é $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$; n é independentemente de 1 a 4; e x é de 1 a 4; (5) R_1 é –H; e (6) R' é $-CH_3$. Os compostos preferidos da invenção são dotados do aspecto (1), com maior preferência os aspectos (1) e (2), e ainda com maior preferência os aspectos (1),(2) e (3). Os compostos particularmente preferidos da invenção são dotados dos aspectos (1),(2),(3) e (4); (1),(2),(3),(4) e (5); ou têm todos os seis aspectos anteriormente expostos.

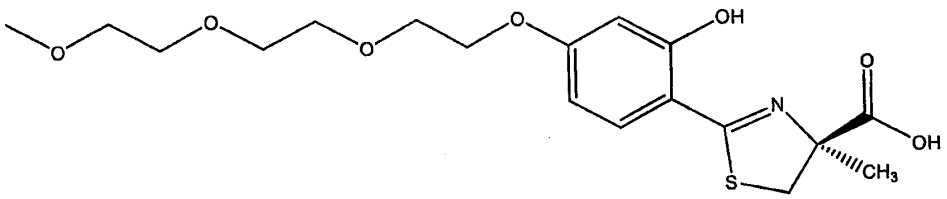
[0028] Exemplos específicos de compostos da invenção são representados pelas Fórmulas Estruturais (IV)-(IX):



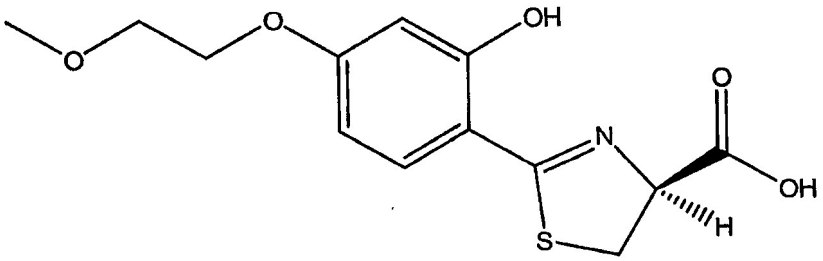
(IV)



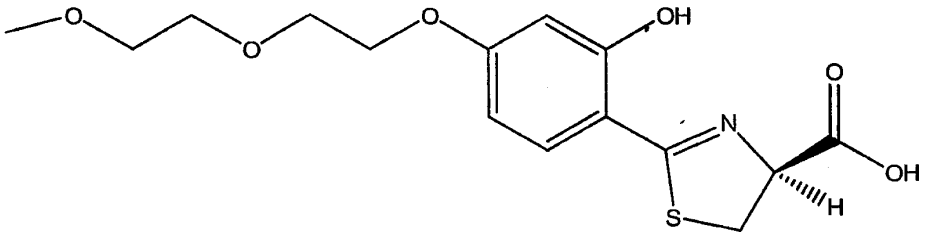
(V)



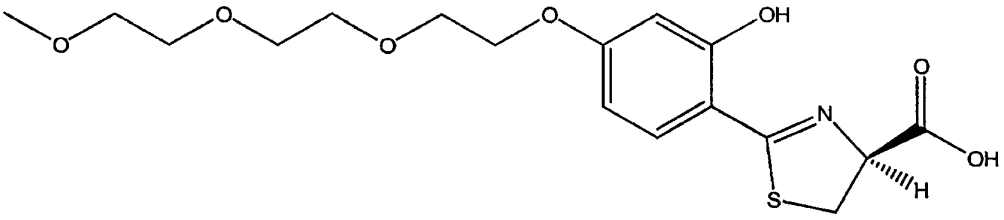
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX).

[0029] A invenção também inclui enantiômeros e misturas de enantiômeros (por exemplo, misturas racêmicas) dos compostos representados pelas Fórmulas Estruturais (I)-(IX), juntamente com os seus sais (por

exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis), solvatos e hidratos.

[0030] Adicionalmente aos compostos representados pelas Fórmulas Estruturais (I)-(IX), os compostos da invenção podem existir nas formas opticamente ativas que têm a capacidade de rodar o plano da luz polarizada plana. Na descrição de um composto opticamente ativo, os prefixos D e L ou R e S são utilizados para indicarem a configuração absoluta da molécula em torno do(s) seu(s) centro(s) quiral(s). Os prefixos d e 1 ou (+) e (-) são empregados para designar o sinal de rotação da luz polarizada plana pelo composto, com (-) ou 1 significando que o composto é levo-giro. Um composto com prefixo (+) ou d é destro-giro. Para uma determinada estrutura química, estes compostos, chamados estereoisômeros, são idênticos exceto que um ou mais carbonos quirais são imagens reflexas não superposionáveis um do outro. Um estereoisômero específico, que é uma imagem reflexa exata de outro estereoisômero, também pode ser chamado de um enantiômero, e uma mistura desses isômeros é chamada freqüentemente de uma mistura enantiomérica. Uma mistura 50:50 de enantiômeros é chamada de uma mistura racêmica.

[0031] Muitos dos compostos descritos neste contexto podem ter um ou mais centros quirais e, conseqüentemente, podem existir em diferentes formas enantioméricas. Se desejado, um carbono quiral pode ser designado com um asterisco (*). No presente pedido, o

carbono quiral na posição 4 da tiazolina ou anel de tiazolidina foi designado com um asterisco, porque a configuração deste carbono é de interesse particular. Quando ligações aos carbonos quirais são ilustradas como linhas retas nas fórmulas da invenção, compreende-se que as duas configurações (R) e (S) de cada carbono quiral e, portanto, os dois enantiômeros e as suas misturas, estão abrangidos dentro da fórmula. Tal como é usado na técnica, quando se deseja especificar a configuração absoluta em torno de um carbono quiral, uma ligação ao carbono quiral pode ser ilustrada como uma cunha (ligações aos átomos acima do plano) e uma outra pode ser ilustrada como uma série ou cunha de linhas paralelas curtas (ligações aos átomos abaixo do plano). O sistema Cahn-Ingold-Prelog pode ser usado para atribuir a configuração ® ou (S) a um carbono quiral. Um carbono quiral na posição 4 de uma tiazolina ou anel de tiazolidina preferentemente tem uma configuração (S).

[0032] Quando compostos da presente invenção contêm um centro quiral, os compostos não preparados por uma síntese assimétrica existem em duas formas enantioméricas e a presente invenção inclui ou um ou os dois enantiômero e misturas de enantiômeros, tais como a mistura específica 50:50 quanto a uma mistura racêmica. Os enantiômeros podem ser decompostos por métodos conhecidos daqueles versados na técnica, por exemplo, por formação de sais diastereoisométicos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização (Vide, CRC

Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Sal Formation, by David Kozma (CRC Press, 2001)); formação de derivados ou complexos diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização, cromatografia de líquido ou gás-líquido; reação seletiva de um enantiômero com um reagente de enantiômero específico, por exemplo, esterificação enzimática; ou cromatografia de líquido ou gás-líquido em um ambiente quiral, por exemplo, em um suporte quiral (por exemplo, sílica com um ligante de aglutinação quiral) ou na presença de um solvente quiral. Será apreciado que onde o enantiômero desejado é convertido em uma outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos anteriormente, uma outra etapa é requerida para liberar a forma enantiomérica desejada. Alternativamente, enantiômeros específicos podem ser sintetizado por síntese assimétrica utilizando-se reagentes opticamente ativos, substratos, catalisadores ou solventes, ou por conversão de um enantiômero no outro por meio de transformação assimétrica.

[0033] Designação de uma configuração absoluta específica em um carbono quiral dos compostos da invenção é compreendida como significando que a forma enantiomérica designada dos compostos está em excesso enantiomérico (ee) ou, em outras palavras, está substancialmente isenta do outro enantiômero. Por exemplo, as formas “R” dos compostos são substancialmente isentas das formas “S” dos compostos e estão, deste modo,

em excesso enantiomérico das formas “S”. Inversamente, as formas “S” dos compostos estão substancialmente isentas de formas “R” dos compostos e estão, desta maneira, em excesso enantiomérico das formas “R”. Tal como utilizado neste contexto, excesso enantiomérico é a presença de um enantiômero particular maior do que 50% em uma mistura enantiomérica. Por exemplo, quando uma mistura contém 80% de um primeiro enantiômero e 20% de um segundo enantiômero, o excesso enantiomérico pode ser cerca de 20% ou mais, particularmente cerca de 40% ou mais, mais particularmente cerca de 60% ou mais, tal como cerca de 70% ou mais, por exemplo, cerca de 80% ou mais, tal como cerca de 90%, ou mais. Em uma concretização particular quando é designada uma configuração absoluta específica, o excesso enantiomérico dos compostos ilustrados é pelo menos cerca de 90%. Em uma concretização mais particular, o excesso enantiomérico dos compostos é pelo menos cerca de 95%, tal como pelo menos cerca de 97,5%, por exemplo, pelo menos cerca de 99% de excesso enantiomérico. Quando um composto da presente invenção tem dois ou mais carbonos quirais (por exemplo, compostos da Fórmula Estrutural (II) onde R_6 e R_7 não são os mesmos), ele pode ter mais do que dois isômeros ópticos e pode existir em formas diastereoisoméricas. Por exemplo, quando há dois carbonos quirais, o composto pode ter até 4 isômeros ópticos e 2 pares de enantiômeros ((S,S)/(R,R) e (R,S)/(S,R)). Os pares de enantiômeros (por exemplo, (S,S)/(R,R)) são

estereoisômeros imagem reflexa um do outro. Os estereoisômeros que não são imagens reflexas (por exemplo, (S,S) e (R,S)) são diastereômeros. Os pares diastereoméricos podem ser separados por meio de métodos conhecidos daqueles versados na técnica, por exemplo, cromatografia ou cristalização e os enantiômeros individuais dentro de cada par podem ser separados conforme descrito anteriormente. A presente invenção inclui cada diastereômero desses compostos e misturas dos mesmos.

[0034] Um grupo de alquila é um hidrocarboneto saturado em uma molécula que é ligado a um outro grupo na molécula através de uma única ligação covalente a partir de um de seus átomos de carbono. Os grupos de alquila podem ser cíclicos ou acíclicos, ramificados ou não-ramificados (de cadeia normal) e substituídos ou não-substituídos quando ligados direto ou ramificados. Um grupo de alquila tipicamente tem de 1 até cerca de 12 átomos de carbono, por exemplo, um até cerca de seis átomos de carbono ou de um até cerca de quatro átomos de carbono. Os grupos de alquila inferior têm de um a quatro átomos de carbono e incluem metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *sec*-butil e *tert*-butil. Quando cíclico, um grupo de alquila tipicamente contém entre cerca de 3 até cerca de 10 átomos de carbono, por exemplo, entre cerca de 3 até cerca de 8 átomos de carbono, por exemplo, um grupo ciclopropílico, um grupo ciclobutílico, um grupo ciclopentílico, um grupo ciclo-exílico, um grupo cicloeptílico ou um grupo ciclooctí-

lico.

[0035] Os grupos de acil são representados pela fórmula –C(O)R, onde R é um grupo de alquila. Os grupos de acil podem ser hidrolisados ou clivados a partir de um composto por meio de enzimas, ácidos ou bases. Um ou mais dos átomos de hidrogênio de um grupo de acil podem ser substituídos, como descrito adiante. Tipicamente, um grupo de acil é removido antes de um composto da presente invenção se ligar a um íons de metal, tal como ferro(III).

[0036] Substituintes adequados para os grupos de alquila e de acil incluem –OH, -O(R”), -COOH, =O, -NH_2, -NH(R”), -$N(R”)_2$, -COO(R”), -$CONH_2$, -CONH(R”), -$CON(R”)_2$, e guanidina. Cada R” é independentemente um grupo de alquila ou um grupo de aril. Estes grupos podem adicionalmente ser substituídos por um grupo de atril (por exemplo, um grupo de alquila pode ser substituído com um grupo aromático para formar um grupo de arilalquila). Um grupo de alquila ou de acil substituído pode ter mais do que um substituinte.

[0037] Os grupos de aril incluem grupos aromáticos carbocíclicos, tais como fenil, p-tolil, 1-naftil, 2-naftil, 1-antracil e 2-antracil. Os grupos de aril também incluem grupos heteroaromáticos, tais como N-imidazol, 2-imidazolil, 2-tienil, 3-tienil, 2-furanil, 3-furanil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirimidil, 4-pirimidil, 2-piranil, 3-piranil, 3-pirazolil, 4-pirazoli,, 5-pirazolil, 2-pirazinil, 2-

tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, 2-oxazolil, 4-oxazolil e 5-oxazolil.

[0038] Os grupos de aril também incluem sistemas de anéis aromáticos policíclicos fundidos em que um anel carbocíclico, alicíclico, ou aromático ou anel de heteroaril é fundido a um ou mais outros anéis de heteroaril ou aril. Exemplos incluem 2-benzotienil, 3-benzotienil, 2-benzofurazil, 3-benzofuranil, 2-indolil, 3-indolil, 2-quinolinil, 3-quinolinil, 2-benzotiazolil, 2-benzoxazolil, 2-benzimidazolil, 1-isoquinolinil, 3-isoquinolinil, 1-isoindolil e 3-isoindolil.

[0039] Igualmente incluídos na presente invenção estão os sais e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos neste contexto. Os compostos aqui expostos que possuem um grupo funcional suficientemente ácido, um grupo funcional suficientemente básico ou os dois, podem reagir com um número de bases orgânicas ou inorgânicas, e ácidos inorgânicos ou orgânicos para formarem sais.

[0040] Grupos ácidos podem formam sais com um ou mais dos metais listados anteriormente, juntamente com metais alcalinos e alcalino-terrosos (por exemplo, sódio, potássio, magnésio, cálcio). Além disso, grupos ácidos podem formar sais com aminas. Os compostos da invenção podem ser fornecidos como um sal de metal de grupo de transição, lantanido, actinido ou principal. Por exemplo, o sal pode ser um sal de ferro(II) ou ferro(III) de um composto. Como um sal de metal de grupo

de transição, lantanido, actinido ou principal, os compostos da invenção tendem a formar um complexo com o metal. Por exemplo, se um composto da invenção for tridentato e o metal ele forma um sal que tem seis locais coordenados, então é formado um complexo de composto para metal 2 para 1. A relação do composto para metal será variável de acordo com a denticidade do metal e o número de locais de coordenação no metal (preferentemente cada local de coordenação é preenchido por um composto da invenção, muito embora um local de coordenação possa ser preenchido com outros ânions, tais como hidróxido, halogeneto ou um carboxilato). Alternativamente, o composto pode ser um sal substancialmente isento de metal (por exemplo, isento de ferro). Os sais isentos de ferro são vantajosamente administrados a um paciente que padece de, por exemplo, uma condição de sobrecarga de metal ou a um indivíduo que padece da exposição a metal tóxico ou a partir de concentrações focais de metais que provocam efeitos inconvenientes.

[0041] Os ácidos comumente empregados para formarem sais de adição ácida a partir de compostos com grupos básicos são ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e assemelhados; e ácidos orgânicos tais como ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido acético, e assemelhados.

Exemplos desses sais incluem hidróxido, sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, monoidrogenfosfato, diidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butine-1,4-dioato, hexine-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gama-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanossulfonato, propoanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e outros assemelhados.

[0042] Os compostos expostos neste contexto podem ser preparados na forma de seus hidratos, tais como hemiidrato, monoidrato, diidrato, triidrato, tetraidrato e assemelhados e como solvatos.

[0043] Os pacientes que sofrem de uma condição patológica susceptível a quelação ou separação de um metal trivalente podem ser tratados com uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente efetiva de um composto ou composto farmacêutico da invenção. Um tipo particular de condição patológica que é susceptível à quelação de um metal trivalente é uma condição de sobrecarga de metal trivalente (por exemplo, uma condição de sobrecarga de ferro, uma condição de sobrecarga de

alumínio, uma condição de sobrecarga de cromo). Um outro tipo de condição patológica que é susceptível a quelação ou separação de metal é quando a quantidade de metal trivalente livre é elevada (por exemplo, no soro ou em uma célula), tal como quando existe capacidade de armazenamento insuficiente para metais trivalentes ou uma anormalidade no sistema de armazenamento de metal que conduz liberação de metal.

[0044] Condições ou enfermidades de sobrecarga de ferro podem ser caracterizadas por sobrecarga de ferro global ou sobrecarga de ferro focal. As condições de sobrecarga de ferro global de uma maneira geral envolvem um excesso de ferro em vários tecidos ou excesso de ferro localizado por todo o organismo. As condições de sobrecarga de ferro global podem resultar da apreensão excessiva de ferro por um paciente, armazenamento excessivo e/ou retenção de ferro, a partir de, por exemplo, ferro de dieta prescrita ou transfusões de sangue. Uma condição de sobrecarga de ferro global é hemocromatose primária, que é tipicamente um distúrbio genético. Uma segunda condição de sobrecarga de ferro global é hemocromatose secundária, que é tipicamente o resultado do recebimento de múltiplas transfusões de sangue (crônicas). As transfusões de sangue são freqüentemente requeridas para pacientes que padecem de talassemia ou anemia de células foicinha. Um tipo de sobrecarga de ferro de dieta prescrita é chamada de siderose Bantu, que se encontra associada com a

ingestão de cerveja de fermentação caseira com alto teor de farro.

[0045] Em condições de sobrecarga de ferro focal, o excesso de ferro é limitado a uns poucos tipos de células ou tecidos ou um órgão particular. Alternativamente, os sintomas associados com o excesso de ferro são limitados a um órgão distinto, tal como o coração, pulmões, fígado, pâncreas, rins ou cérebro. Acredita-se que a sobrecarga de ferro focal pode conduzir a distúrbios neurológicos ou neurodegenerativos, tais como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington, neuroferritinopatia, esclerose lateral amiotrófica ou esclerose múltipla.

[0046] As condições patológicas que se beneficiam da quelação ou separação de metal são freqüentemente associadas com deposição do metal nos tecidos de um paciente. A deposição pode ocorrer globalmente ou focalmente, tal como descrita anteriormente.

[0047] Um paciente com necessidade de redução de estresse oxidativo pode ter uma ou mais das seguintes condições: níveis diminuídos de agentes de redução, níveis aumentados de espécies reativas a oxigênio, mutações em ou de níveis diminuídos de enzimas antioxidantes (por exemplo, dismutase de superóxido de Cu/Zn, dismutase de superóxido de Mn, reductase de glutationa, peroxidase de glutationa, tiorredoxin peroxidase de tiorredoxin, DT-diaforase); mutações em ou níveis diminuídos de proteínas de ligação de metais (por exemplo,

transferrina, ferritin, ceruloplasmin, albumina, metalotionein), enzimas mutadas ou superativas capazes de produzirem superóxido (por exemplo, síntase de óxido nítrico, oxidases de NADPH, oxidase de xantina, oxidase de NADH, oxidase de aldeídos, deidrogenase de diidroorotate, oxidase c de citocromo), e danos por radiação. Níveis aumentados ou diminuídos de agentes de redução, espécies de oxigênio reativo, e proteínas são determinados em relação à quantidade dessas substâncias tipicamente encontradas em pessoas saudáveis.

[0048] Um paciente com necessidade de redução de estresse de oxidação pode padecer de um episódio isquêmico. Os episódios isquêmicos podem ocorrer quando existe obstrução mecânica do suprimento de sangue, tal como decorrente de estreitamente ou ruptura arterial. A isquemia do miocárdio, que pode dar origem a angina de peito e infartos do miocárdio, resulta da circulação inadequada de sangue para o miocárdio, usualmente devido a enfermidade das artérias coronárias. Os episódios isquêmicos no cérebro que se solucionam em 24 horas são chamados de ataques isquêmicos transitórios. Um episódio isquêmico mais prolongado, um ataque, envolve danos do cérebro irreversíveis, onde o tipo e seriedade dos sintomas dependem do local e extensão do tecido cerebral cujo acesso à circulação do sangue foi comprometido. Um paciente com risco de sofrer um episódio isquêmico tipicamente padece de aterosclerose, outros distúrbios dos vasos sanguíneos, tendência aumentada o

sangue coagular, ou doença do coração. Os compostos desta invenção podem ser usados para o tratamento desses distúrbios.

[0049] Um paciente com necessidade de redução de estresse de oxidação pode padecer de inflamação. inflamação é um processo patológico fundamental que consiste de um complexo de reações citológicas e químicas que ocorrem nos vasos sanguíneos e tecidos adjacentes em resposta a um dano ou estímulo anormal provocado por um agente físico, químico ou biológico. Os distúrbios inflamatórios são inflamação caracterizada que permanece durante um período prolongado (isto é, inflamação crônica) ou que danifica o tecido. Esses distúrbios inflamatórios podem afetar uma ampla variedade de tecidos, tais como trato respiratório, juntas, intestinos, e tecido macio. Os compostos desta invenção podem ser usados para tratar estes distúrbios.

[0050] Muito embora sem com isso se querer ficar delimitado pela teoria, acredita-se que os compostos da invenção derivam sua capacidade de reduzir o estresse oxidativo através de vários mecanismos. Em um mecanismo, o composto liga-se a um metal, particularmente um metal redox-ativo (por exemplo, ferro) e preenche todos os locais de coordenação do metal. Quando todos os locais de coordenação de metal são preenchidos, acredita-se que os agentes de oxidação e/ou redução têm uma capacidade diminuída de interagir com o metal e provocar a ciclagem redox. Em outro mecanismo, o

composto estabiliza o metal em um estado de oxidação particular, tal que tem menos probabilidade de sofrer ciclagem redox. Ainda em outros mecanismos, o próprio composto tem atividade antioxidante (por exemplo, expulsão de radical livre, expulsão de oxigênio reativo ou espécies de nitrogênio). Desferritiocina e seus derivados e análogos são conhecidos como tendo atividade antioxidante intrínseca, tal como descrito na publicação de pedido U.S. No. 2004/044220, publicada em 4 de março de 2004, e publicação de pedido U.S. No. 2004/0132789, publicada em 8 de julho de 2004, e pedido de patente do PCT No. WO2004/017959, publicado em 4 de março de 2004, publicação de pedido U.S. No. 2003/0236417, publicado em 25 de dezembro de 2003, e as patentes U.S. Nos: 6.083.966; 6.559.315; 6.525.080; 6.521.652, ficando o conteúdo de cada uma delas incorporado neste contexto por referência.

[0051] A formação de imagem ou exame de um ou mais órgãos, tecidos, tumores ou uma combinação dos mesmos pode ser conduzida depois de um sal de metal de um composto da invenção ser administrado a um paciente. Os métodos de formação de imagem e exame destinam-se a abranger várias técnicas instrumentais usadas para diagnóstico, tais como métodos de raio-X (incluindo digitalizações de CT e imagens de raio-X convencionais), formação de imagens magnéticas (formação de imagem de ressonância magnética, formação de imagem de ressonância paramagnética eletrônica) e métodos de rádio-

química. Tipicamente, os sais de metais usados na formação de imagens ou exame servem como um agente de contraste. Conseqüentemente, em uma concretização os complexos de metais ou sais de metais dos compostos da presente invenção podem ser usados como agentes de contraste, por exemplo, na formação de imagens ou exame de um ou mais órgãos, por exemplo, o trato gastrintestinal.

[0052] Os metais que podem servir como agentes de contraste incluem gadolínio, ferro, manganês, cromo, disprósio, tecnétio, escândio, bário, alumínio e hólmio, preferentemente como tricátions. Os sais de metais radioativos podem ser preparados a partir de isótopos que incluem ^{241}Am, ^{51}Cr, ^{60}Co, ^{57}Co, ^{58}Co, ^{64}Cu, ^{153}Gd, ^{67}Ga, ^{198}Au, ^{113m}In, ^{111}In, ^{59}Fe, ^{55}Fe, ^{197}Hg, ^{293}Hg, ^{99m}Tc, ^{201}Ti, e ^{169}Yb, novamente de preferência quando o metal está presente como um tri-cátion.

[0053] A enfermidade neoplástica é caracterizada por um tecido anormal que se desenvolve por proliferação celular mais rapidamente do que o tecido normal. O tecido anormal continua a crescer depois dos estímulos que iniciaram a cessação de novo crescimento. Os neoplasmas mostram uma falta parcial ou completa de organização estrutural e coordenação funcional com o tecido normal, e usualmente formam uma massa distinta de tecido que pode ser ou benigna ou maligna. Os neoplasmas podem ocorrer, por exemplo, em uma ampla variedade de tecidos, incluindo cérebro, pele, boca, nariz,

esôfago, pulmões, estômago, pâncreas, fígado, bexiga, ovário, útero, testículos, cólon, e osso, bem como o sistema de imunização (gânglios linfáticos) e sistema endócrino (glândula tireóide, glândulas paratireóides, glândula adrenal, timo, glândula pituitária, glândula pineal). Os compostos desta invenção podem ser usados para tratar estes distúrbios.

[0054] Exemplos de tumores ou cânceres que podem ser tratados pela invenção incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, leucemia, doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia, policitemia vera, tumores de pulmão, tumores de cabeça e pescoço, tumores do cérebro (neuroblastoma), tumores endométrios, tumores ovarianos, tumores cervicais, tumores de mama, coriocarcinoma, tumores dos testículos, tumor de próstata, tumor de Wilms, tumores de tireóide, tumores adrenais, tumores de estômago, tumores pancreáticos, tumores colônicos, carcinóides, insulinoma, tumores dos ossos (sarcoma osteogênico), sarcomas miscelâneas e câncer de pele (melanoma).

[0055] Uma condição pré-neoplástica precede a formação de um neoplasma benigno ou maligno. Uma lesão pré-cancerosa forma-se tipicamente antes de um neoplasma maligno. Os pré-neoplasmas incluem fotodermatite, dermatite de raio-X, dermatite de alcatrão, dermatite de arsênico, lúpus dermatite, ceratose senil, doença de Paget, condilomata, cicatriz de queimadura, cicatriz sifilítica, cicatriz de fístula, ulcus cruris cicatriz,

úlcera crônica, úlcera varicosa, fístula óssea, fístula retal, esôfago de Barrett, úlcera gástrica, gastrite, colelitíase, kraurosis vulvae, nevus pigmentoso, dermatose de Bowen, xeroderma pigmentoso, eritroplastia, leucoplaquia, doença de Paget dos ossos, exostoses, econdroma, osteíte fibrosa, leontíase óssea, neurofibromatose, pólipos, hidatidiforme mole, hiperplasia adenomatosa, e estruma nodosa. Os compostos desta invenção podem ser usados para tratar estas enfermidades.

[0056] Um "paciente" é tipicamente um ser humano, mas também pode ser um animal com necessidade de tratamento, por exemplo, animais de companhia (por exemplo, cães, gatos, e assemelhados), animais de fazenda (por exemplo, bois, porcos, cavalos, ovelhas, caprídeos, e assemelhados) e animais de laboratório, por exemplo, ratos, camundongos, porcos da guiné, primatas não humanos e assemelhados).

[0057] Os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por uma via apropriada. Vias de administração apropriadas incluem, sendo que não se fica limitado às mesmas, oralmente, intraperitonealmente, subcutaneamente, intramuscularmente, transdermicamente, retalmente, sublingualmente, intravenosamente, bucalmente ou via inalação. Preferentemente, os compostos e composições farmacêuticas da invenção são administrados oralmente.

[0058] As composições farmacêuticas da presente invenção preferentemente contêm um veículo ou di-

luente farmaceuticamente aceitável adequado para tornar o composto ou mistura capaz de ser administrado oralmente, parenteralmente, intravenosamente, intradermicamente, intramuscularmente ou subcutaneamente, retalmente, via inalação ou via administração bucal, ou transdermicamente. Os ingredientes ativos podem ser misturados ou compostos com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Será compreendido por aqueles versados na técnica que uma modalidade de administração, veículo ou veículo convencionalmente empregado e que seja inerte com relação ao agente ativo pode ser utilizado para a preparação e administração das composições farmacêuticas da presente invenção. Ilustrativos desses métodos, veículos e veículos são aqueles descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (1990), cuja exposição fica incoporada neste contexto por referência.

[0059] As formulações da presente invenção para o uso em um paciente compreendem o agente, juntamente com um ou mais veículos ou diluentes aceitáveis para os mesmos e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. Os veículos ou diluentes devem ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais ao seu receptor. As formulações podem estar presentes convenientemente na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por meio de qualquer um dos métodos amplamente conhecidos na técnica de farmácia. Todos os mé-

todos incluem a etapa de levar em associação o agente com o veículo ou diluente que constitui um ou mais ingredientes acessórios. De uma maneira geral, as formulações são preparadas por associação uniforme e íntima do agente com os veículos e, então, se necessário, dividir o produto em dosagens unitárias do mesmo.

[0060] Formas adequadas para administração oral incluem comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, pastilhas, goma de mascar e assemelhados, preparados por meio de procedimentos reconhecidos na técnica. A quantidade de composto ativo nessas composições ou preparados terapeuticamente úteis é tal que será obtida uma dosagem adequada.

[0061] Uma formulação de xarope consistirá geralmente de uma suspensão ou solução do composto ou sal em um veículo líquido, por exemplo, etanol, glicerina ou água, com um agente de aromatização ou coloração. Onde a composição está na forma de um comprimido, poderá ser utilizados um ou mais veículos farmacêuticos rotineiramente usados para preparar formulações sólidas. Exemplos desses veículos incluem estearato de magnésio, amido, lactose e sacarina. Onde a composição está na forma de uma cápsula, o uso de encapsulamento de rotina é geralmente adequado, por exemplo, utilização dos veículos mencionados anteriormente em corpo de cápsula de gelatina dura. Onde a composição está na forma de uma cápsula de corpo de gelatina macia, veículos farmacêuticos que são rotineiramente usados para

preparar dispersões ou suspensões podem ser considerados, por exemplo, gomas aquosas, celuloses, silicatos ou óleos, e são incorporados em um corpo de cápsula de gelatina macia.

[0062] Formulações adequadas para administração parenteral incluem convenientemente preparados aquosos estéreis dos agentes que são preferentemente isotônicos com o sangue do receptor. Soluções veículoas adequadas incluem solução salina amortecida de fosfato, solução salina, água, ringers lactados ou dextrose (5% em água). Essas formulações podem ser convenientemente preparadas pela mistura do agente com água para produzir uma solução ou suspensão, que é vazada em um recipiente estéril e vedada contra contaminação bacteriana. Preferentemente, materiais estéreis são usados sob condições de manufatura assépticas para evitar a necessidade de esterilização terminal.

[0063] Essas formulações podem conter opcionalmente um ou mais ingredientes adicionais que podem incluir preservativos, tais como hidroxibenzoato de metil, clorocresol, metacresol, fenol e cloreto de benzalcônio. Esses materiais são de valor especial quando as formulações são apresentadas em recipientes de várias doses.

[0064] Amortecedores também podem ser incluídos para proporcionarem um valor de pH adequado para a formulação. Materiais amortecedores adequados incluem fosfato e acetato de sódio. Cloreto de sódio ou glice-

rina podem ser usados para proporcionar uma formulação isotônica com o sangue.

[0065] Se desejado, uma formulação pode ser vazada em recipientes sob uma atmosfera inerte, tal como nitrogênio e pode ser convenientemente apresentada na forma de dose unitária ou de várias doses, por exemplo, em uma ampola vedada.

[0066] Aqueles versados na técnica têm conhecimento que as quantidades dos vários componentes das composições da invenção a ser administrada de acordo com o método da invenção a um paciente serão dependentes daqueles fatores observados anteriormente.

[0067] Uma formulação de supositório típica inclui o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo que é ativo quando administrado desta maneira, com um agente de aglutinação e/ou lubrificação, por exemplo, glicóis poliméricos, gelatinas, manteiga de cacau ou outras ceras ou gorduras vegetais de baixo ponto de fusão.

[0068] Formulações transdérmicas típicas incluem um veículo aquoso ou não-aquoso típico, por exemplo, um creme, ungüento, loção ou pasta ou estão na forma de um plástico medicado, emplastro ou membrana.

[0069] Composições típicas para inalação estão na forma de uma solução, suspensão ou emulsão que pode ser administrada na forma de um aerossol utilizando-se um propelente convencional, tal como diclorodifluorometano ou triclorofluorometano.

[0070] A quantidade terapeuticamente efetiva de um composto ou composição farmacêutica da invenção depende, em cada caso, de diversos fatores, por exemplo, da saúde, idade, gênero, tamanho e condição do paciente a ser tratada, da modalidade de administração pretendida, e da capacidade do paciente incorporar a forma de dosagem pretendida, entre outros. Uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente ativo é uma quantidade suficiente para ter o efeito desejado para a condição que está sendo tratada. Por exemplo, em um método de tratamento de uma condição neoplástica ou pré-neoplástica, o efeito desejado é inibição parcial ou total, retardamento ou prevenção da progressão do câncer ou do tumor incluindo metástase de câncer; inibição retardamento ou prevenção da reaparição de câncer ou do tumor, incluindo metástase de câncer; ou prevenção do começo ou desenvolvimento de câncer ou um tumor (químio-prevenção) em um mamífero, por exemplo, um ser humano. Em um método de tratamento de um paciente com uma condição tratável por quelação ou separação de um íon de metal, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente ativo é, por exemplo, uma quantidade suficiente para reduzir a carga do metal no paciente, reduzir os sintomas associados com o íon metálico ou evitar, inibir ou retardar o início e/ou seriedade dos sintomas associados com a presença do metal. Em um método para reduzir o estresse oxidativo em um paciente com necessidade do seu tratamento, uma quantidade tera-

peuticamente efetiva de um agente ativo é, por exemplo, uma quantidade suficiente para reduzir sintomas associados com o estresse oxidativo ou impedir, evitar ou retarda o estabelecimento e/ou seriedade dos sintomas associados com estresse oxidativo.

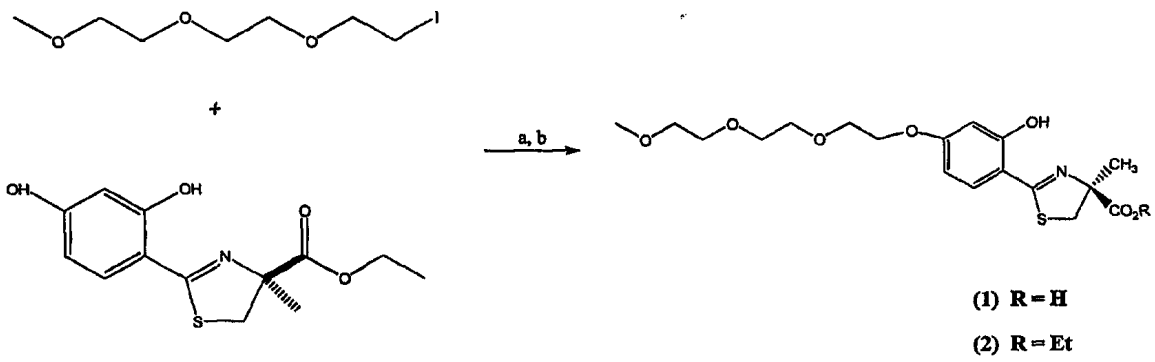
[0071] Uma dose diária total típica de um composto da invenção a ser administrada a um paciente (supondo-se um paciente de peso médio de 70kg) varia de aproximadamente 5 mg até aproximadamente 10.000 mg (por exemplo, 0,07 mg/kg a 143 mg/kg) e preferentemente desde aproximadamente 50 mg até aproximadamente 5.000 mg aproximadamente 100 mg até aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 300 mg até aproximadamente 1.000 mg. Por exemplo, em terapia de sobrecarga de ferro, uma dose diária de um composto da invenção deverá remover um mínimo de aproximadamente 0,25 até aproximadamente 0,40 mg de ferro por quilograma de massa corpórea por dia. A dosagem pode ser administrada oralmente em várias, por exemplo, uma, duas, três, quatro, seis, oito, doze, ou mais doses individuais.

[0072] A presente invenção será ilustrada agora por meio dos exemplos seguintes, que não pretendem ser limitativos de forma alguma.

EXEMPLIFICAÇÃO

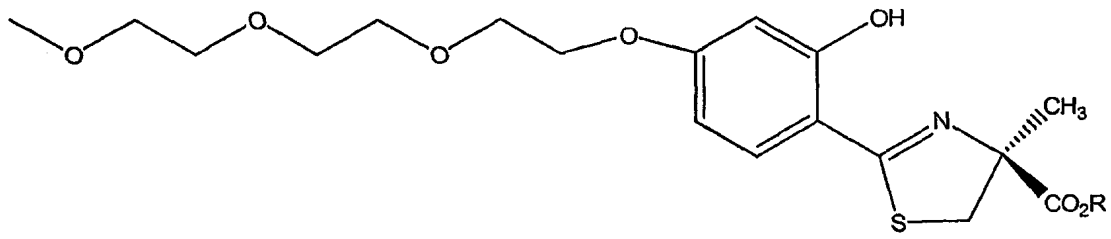
Esquema 1. *Ácido (S)-4,5-diidro-2-[2-hidróxi-4-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]fenil]-4-metil-4-tiazol-carboxílico* **(1)** e *Etil Éster* **(2)**. Reagentes: (a) exces-

so molar 50% NaOEtH, EtOH, 33%; (b) 50% NaOH, CH_3OH, 91%.



Exemplo 1

Síntese de *Ácido (S)-4,5-diidro-2-[2-hidróxi-4-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]fenil]-4-metil-4-tiazol-carboxílico* **(1)** e *Etil Éster* **(2)**



(1) R = H **(2)** R=Et

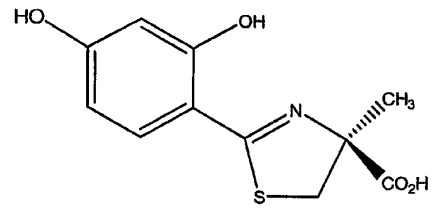
[0073] O etil éster de ácido (S)-2-(2,4-diidroxifenil)-4,5-diidro-4-metil-4-tiazolcarboxílico ((S)-4'-(HO)-DADFT) foi tratado com um excesso de 50% de NaOEt e aquecido com 3,6,9-trioxa-1-iododecano (1,3 equiv) em EtOH que efetuou alquilação regioespecífica em 4'hidroxil, resultando no adutor (2)(Esquema 1). Saponificação do éster (2) com NaOH em metanol aquoso sob temperatura ambiente proporcionou (S)-DADFT análogo

(1) (referido neste contexto como (S)-4'-(OH)-DADFT-PE). ^{1}H NMR: (D_2O) δ 1,76 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,54-3,61 (m, 3 H), 3,64-3,72 (m, 4 H), 3,74-3,78 (m, 2 H), 3,90-3,94 (m, 2 H), 3,96 (d, 1 H, J=12,0), 4,25-4,29 (m, 2 H), 6,35 (d, 1 H J=2,4), 6,4 (dd, 1 H, J=9,0, 2,2), 7,61 (d, 1 H, J=9,2).

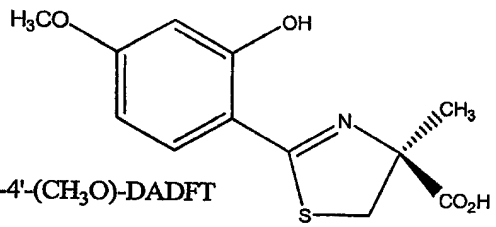
Exemplo 2

Eficiência de Desobstrução de Ferro dos Queladores de Ferro em um Modelo de Rato Canulado de Duto biliar, Não-Sobrecarregado de Ferro

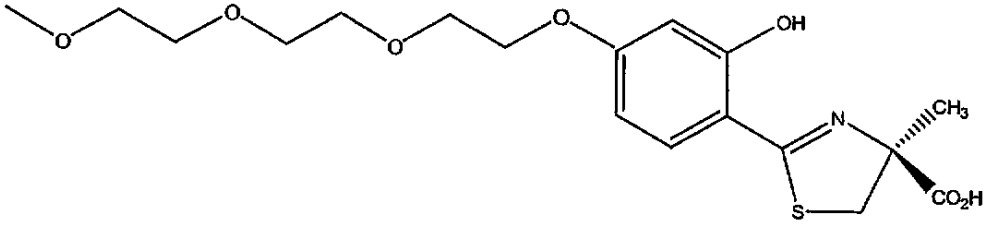
[0074] Realizaram-se estudos no modelo de rato canulado de duto biliar, não-sobrecarregado com ferro, com os compostos ilustrados em seguida.



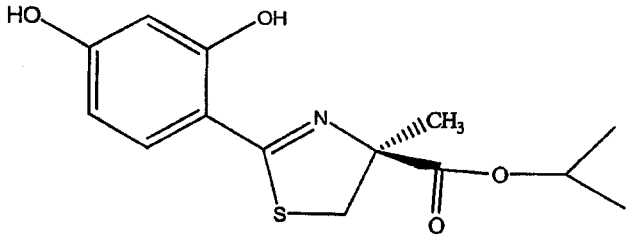
(*S*)-4'-(HO)-DADFT



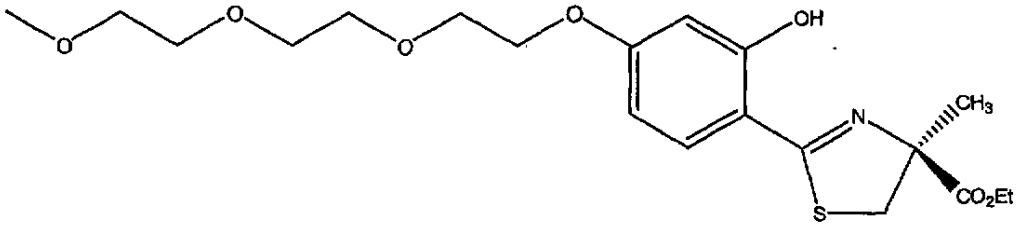
(S)-4'-(CH_3O)-DADFT



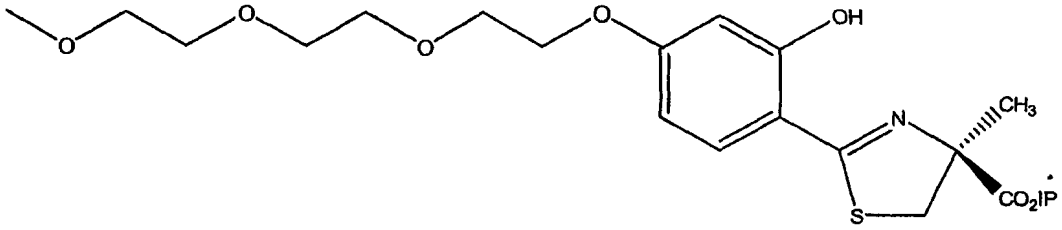
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE



(S)-4'-(HO)-DADFT-iPrE



(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE EE



(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE iPrE

[0075] Sucintamente, ratos Spraque-Dawley macho com média de 450 g foram alojados e, gaiolas metabólicas de plástico Nalgene durante o período experimental e receberam acesso livre a água. Os animais foram anestesiados usando-se pentobarbital de sódio (55 mg/kg) administrado intraperitonealmente. O conduto biliar foi canulado utilizando-se tubulação de polietileno bitola 22. A cânula foi inserida no conduto cerca de 1 cm a partir do duodeno e amarrada fortemente na posição. Depois de inserção através da espádua, fez-se passar a cânula do rato para a articulação dentro de um cordão de transmissão de torque de metal, que foi preso a uma jaqueta de roedor em torno do peito do animal. A cânula foi encaminhada do rato para um coletor de microfração de Gilson (Middleton, WI) por uma articulação rotativa de fluido acima da gaiola metabólica. Amostras de bile de três horas foram coletadas continuamente durante um mínimo de 24 horas até 48 horas. Entretanto, os cálculos de eficiência são baseados na excreção de ferro de 24 horas. A eficácia de cada quelador foi calculada com base de um complexo de ligante-ferro 2:1. As eficiências no modelo de roedor foram calculadas subtraindo-se a excreção de ferro dos animais de oontrole em relação à excreção de ferro dos animais tratados. Este número foi então dividido pelo rendimento teórico; o resultado encontra-se expresso como uma percentagem (Bergeron, R.J., *et al., J. Med Chem.* 42:95-108 (1999) cujo inteiro teor fica incorporado

neste contexto por referência). A amostra de urina foi coletada a 24 horas e manipulada tal como descrito anteriormente em Bergeron, R.J., *et al.*, *J. Med Chem.* 34:2072-2078 (1991), cujo inteiro teor fica incorporado por referência neste contexto.

[0076] Os resultados das avaliações estão representados na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1. Eficiências de Desobstrução de Ferro de Compostos Testados no Rato Canulado no Conduto Biliar

Composto	Dose (mg/kg)	(μmol/kg)	Via	Veículo	*N*	Eficiência (%)
(*S*)-4'-(HO)-DADFT	76	300	p.o.+	dH_2O*	3	1.0±0.4
(*S*)-4'-(HO)-DADFT	76	300	s.c.+	dH_2O*	4	1.1±0.6
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE	120	300	p.o.	dH_2O	5	6.6±1.9
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE	120	300	s.c.	dH_2O	4	8.7±2.8
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE EE	128	300	s.c.	50%EtOH	3	11.4±0.8
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE iPrE	133	300	s.c.	50%EtOH	3	25.9±9.2
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE iPrE	133	300	p.o.	40%cremophor	3	9.2±4.4
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-iPrE	88	300	s.c.	50%EtOH/ dH_2O	3	1.98±0.91
(*S*)-4'-(CH_3O)-DADFT	80	300	p.o.	40% Cremophor	4	6.6±2.8

+ p.o. é pela boca; s.c é subcutaneamente

* levado a um pH neutro com solução de NaOH

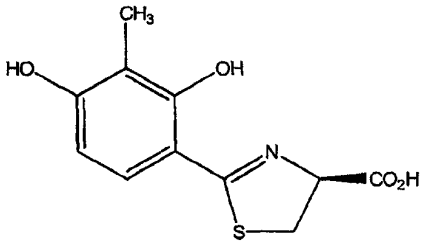
[0077] Uma comparação da eficiência de desobstrução de ferro dos poliéteres (S)-4-(OH)-DADFT-PE, (S)-4-(HO-DADFT-PE EE e (S)-4-(HO)-DADFT-PE iPrE, com aquela da droga de origem (S)-4(HO)-DADFT mostra claramente que os poliéteres e seus correspondentes éteres

operam melhor do que a droga de origem. O aspecto mais notável relacionado com os ésteres é o desempenho do isopropiléster iPrD contra o etil éster EE quando os dois são administrados subcutaneamente. O iPrE é significativamente mais eficiente. É importante observar que todas as drogas são administradas sob a mesma dose de micromol por quilograma.

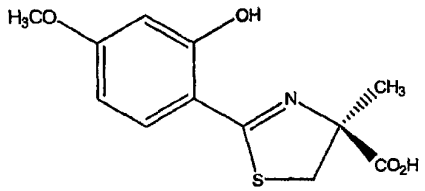
Exemplo 3

Queladores de Ferro em um Modelo de Macaco *Cebus apella*

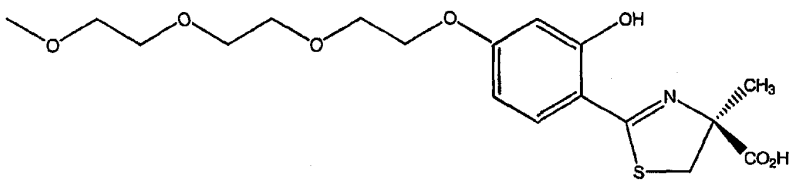
[0078] Realizaram-se estudos no modelo de macaco sobrecarregado com ferro com os compostos ilustrados em seguida:



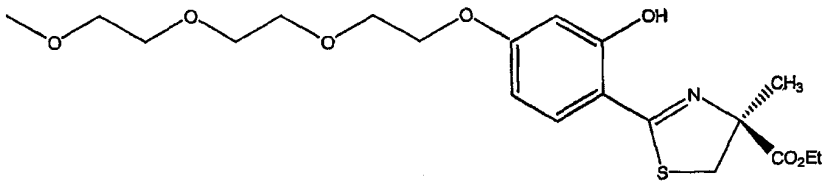
(*S*)-3'-(CH_3)-4'-(HO)-DADMDFT



(S)-4'-(CH_3O)-DADFT



(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE



(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE -EE

[0079] O protocolo utilizado pode ser encontrado em Bergeron, R.J. *et al.*, "Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogues: Enhanced Iron Clearing Efficiency", *J. Med. Chem.* 46:1470-1477 (2003), cujo inteiro teor fica incorporado neste contexto por referência. Sucintamente, os macacos foram sobrecarregados em ferro com dextran de ferro administrado intravenosamente para resultar em uma carga de ferro de cerca de 500 mg por kg de peso corpóreo. Pelo menos 20 semiperíodos, 60 dias, foram decorridos antes dos animais serem usados em experiências de avaliação de queladores de ferro. Os queladores de ferro foram colocados em suspensão em veículo e administrados seja p.o. ou s.c. conforme indicado na Tabela 2. Amostras fecais e de urina foram coletadas a intervalos de 24 horas começando 4 dias antes da administração de um quelador de ferro e continuou-se durante 5 dias depois que o quelador foi administrado. Concentrações de ferro nas fezes e urina foram determinadas por espectrometria de absorção atômica. A eficiência de quelador de ferro foi calculada dividindo-se a desobstrução de ferro líquido [excreção de ferro total (fezes mais urina) menos base] pela desobstrução de ferro teórico e multiplicando-se por 100. A desobstrução teórica do quelador de ferro foi gerada na base de um complexo de kigante-ferro 2:1.

[0080] Os resultados encontram-se expostos na Tabela 2.

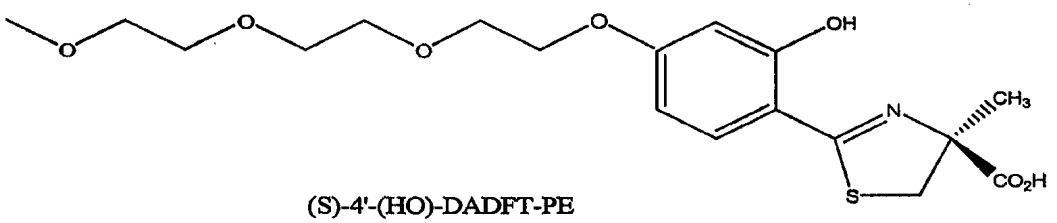
Tabela 2. Eficiências de Desobstrução de Ferro dos Compostos Testados em primatas *Cebus apella*

Composto	Dose (mg/kg)	Via	Veículo	*N*	Eficiência (%)
(*S*)-3'-(HO)-DADMDFT	39.1	p.o.	amortecedor	1	0.8
(*S*)-5'-(HO_2C)-DADMDFT	40.1	p.o.	amortecedor	1	0.7
(*S*)-3'-(CH_3)-4'-(HO)-DADMDFT	38.0	p.o.	amortecedor	1	4.0
(*S*)-4'-(HO)-DADFT	38	p.o.	amortecedor	4	14± 3.3
(*S*)-4'-(HO)-DADFT	38	s.c.	água	4	16.6± 2.7
(*S*)-4'-(CH_3O)-DADFT	40.1	s.c.	amortecedor	4	33.7± 12.1
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE	59.9	p.o.	dH_2O	4	25.4±7.4
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE	59.9	s.c.	dH_2O	4	30.4±7.2
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE-EE	64.1	s.c.	50%EtOH/ dH_2O	2	17.9±1.0

[0081] Os dados mostram que o (S)-4'-(HO)-DADFT-PE administrado seja p.o. ou s.c. é pelo menos tão eficiente quanto (S)-4'-(HO)-DADFT na desobstrução de ferro quando administrado aos primatas

Exemplo 4

Distribuição em Tecido de um Análogo de (S)-$'-Hidroxidesazadesferritiocin [(S)-4'-(HO)-DADFT-PE] Poliéter-Substituído na Aministração Subcutânea a Ratos



(S)-4'-(HO)-DADFT-PE

[0082] Realizou-se uma medição avaliando-se

concentrações de tecido e plasma (S)-4'-(HO)-DADFT-PE e (S)-4'-(HO)-DADFT na administração subcutânea nos tempos de 2-8 h após dosagem. Administraram-se aos ratos este composto subcutaneamente a 300 μmol/kg. Os níveis de tecido e plasma foram obtidos conforme descritos em Bergeron at al. J. Med. Chem. 48:821-831 (2005), cujo inteiro teor fica incorporado neste contexto por referência. Os resultados estão ilustrados na Tabela 3 e Figura 2-Figura 8.

[0083] **Tabela 3**. Concentrações de Tecido e Plasma de (S)-4'-(HO)-DADFT-PE na Administração contra Concentrações de (S)-4'-(HO)-DADFT em Administração de (S)-4'-(HO)-DADFT[a]

Administrado cmpd		(S)-4'-(HO)-DADFT-PE		(S)-4'-(HO)-DADFT	(S)-4'-(CH_3O)-DADFT	
	Tempo (h)	(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)	(S)-4'-(HO)-DADFT-PE	(S)-4'-(HO)-DADFT	(S)-4'-(CH_3O)-DADFT (metabolito)	(S)-4'-(CH_3O)-DADFT
Fígado	2	2.8±0.1	131.6±32.2	48.3±20.3	43.5±4.5	111.0±14.0
	4	0.0±0.0	66.9±12.4	25.0±3.9	24.6±1.1	73.8±10.8
	6	0.0±0.0	34.3±1.5	19.3±2.0	26.9±5.1	80.9±10.7
	8	0.0±0.0	25.4±4.6	12.3±0.8	25.0±3.6	81.4±15.9
Rim	2	0.0±0.0	41.1±3.0	97.1±.50	49.9±21.3	97.5±24.5
	4	0.0±0.0	33.7±13.5	26.6±7.1	23.2±1.7	57.0±15.5
	6	0.0±0.0	13.7±2.1	13.0±8.0	21.7±6.2	67.2±9.9
	8	0.0±0.0	7.4±2.1	8.8±2.9	25.3±2.5	67.4±19.9
Coração	2	0.0±0.0	9.2±2.6	4.6±3	6.4±0.6	66.2±2.2
	4	0.0±0.0	5.3±1.4	0±0	<4.8	32.6±3.6
	6	0.0±0.0	0.0±0.0	0±0	<4.8	28.2±0.7
	8	0.0±0.0	2.0±1.7	0±0	<4.8	26.3±9.7
Pâncreas	2	0.0±0.0	29.6±24.8	5.8±1.3	1.3±2.2	37.1±3.8
	4	0.0±0.0	12.6±5.2	0±0	0.0±0.0	19.4±1.4
	6	0.0±0.0	4.6±1.6	0±0	0.0±0.0	16.5±4.5
	8	0.0±0.0	2.7±2.6	0±0	0.0±0.0	9.7±0.7
Cérebro	2	0.0±0.0	0.5±0.9	0±0	<2.4	13.2±4.8
	4	0.0±0.0	0.0±0.0	0±0	<2.4	7.4±0.7
	6	0.0±0.0	0.0±0.0	0±0	<2.4	4.8±3.1
	8	0.0±0.0	0.0±0.0	0±0	<2.4	<1.6±0.0
Plasma	2	2.7±0.3	16.2±4.2	13.1±2.7	8.4±1.8	478.8±36.8
	4	2.2±0.6	5.3±2.6	2±0.4	4.2±1.0	236.3±42.0
	6	2.3±0.3	1.0±1.0	0±0	1.8±0.6	142.5±29.5
	8	1.2±0.1	0.0±0.0	0±0	0.0±0.0	79.6±13.3

[a] Reportado como nmol/g p úmido (tecido) ou μM (plasma, média ± SD para 3 animais por ponto em tempo.

[0084] A Tabela 3 e Figura 2-Figura 8 mostram que existe muito pouco metabolismo de (S)-4'-(HO)-DADFT-PE de volta a (S)-4'-(HO)-DADFT (indicado como (metabolito na Tabela 3 e Figura 2-Figura 5) ocorrendo em qualquer tecido. A maior parte do PE é encontrado no fígado, rim e pâncreas. É importante observar que existe muito menos do PE no rim que existe de [(S)-4'-

(HO)-DADFT em qualquer ponto em tempo (Figura 2).

Exemplo 5

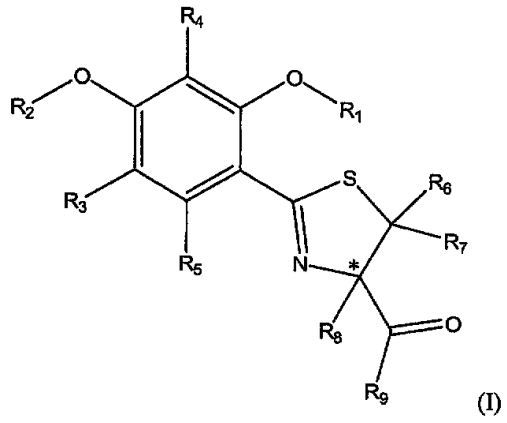
Excreção de urânio em ratos por queladores de ferro

[0085] Ratos Sprague-Dawley machos, tendo em média 450 g foram anestesiados usando-se pentobarbital de sódio (55 mg/kg) administrado intraperitonealmente. O conduto biliar foi canulado usando-se tubulação de polietileno bitola 22. os ratos receberam uranil acetato subcutaneamente a 5 mg/kg. Logo após, os ratos receberam o quelador intraperitonealmente a uma dose de 300 μmol/kg. Amostras de 24 h de urina e 24 h de bile foram coletadas, aciduladas com ácido nítrico concentrado a 2% e avaliadas por Espectrometria de Massa de Plasma Acoplada Indutivamente (ICP-MS) quanto ao seu teor de urânio. Os resultados estão ilustrados na Figura 9.

[0086] Embora a presente invenção fosse ilustrada e descrita particularmente com referências a concretizações preferidas da mesma, será compreendido pelos versados na técnica que várias alterações na forma e detalhes podem ser realizadas sem escapar do escopo da invenção abrangido pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1 – Composto representado pela Fórmula Estrutural (I):



(I)

caracterizado pelo fato de que:

R_1 é –H ou C(=O)R, em que R é alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado;

R_2 é $-[(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-R'$;

R_3, R_4 e R_5, são cada um –H;

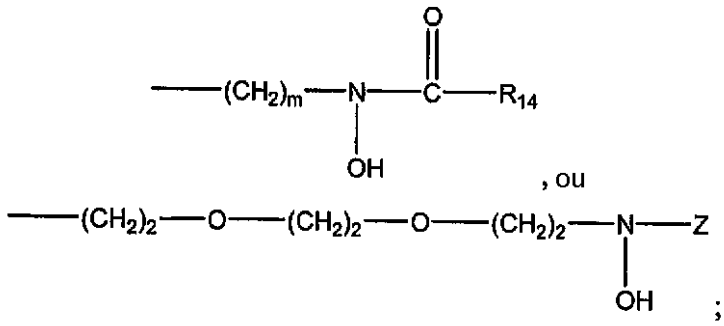
R_6 e R_7 são cada um –H;

R_8 é –H ou um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado;

R_9 é $-OR_{12}$ ou $-N(OH)R_{13}$;

R_{12} é –H ou um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado;

R_{13} é um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado; ou de fórmula:



;

R_{14} é um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado;

R' é um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado;

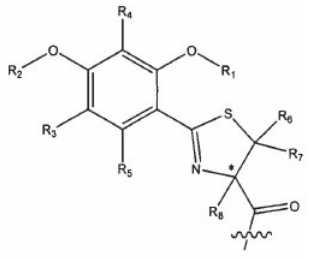
m é um inteiro de 1 a 8;

cada n é independentemente um inteiro de 1 a 8;

x é um inteiro de 1 a 8;

y é um inteiro de 0 a 8; e

Z é $-C(O)R_{14}$ ou



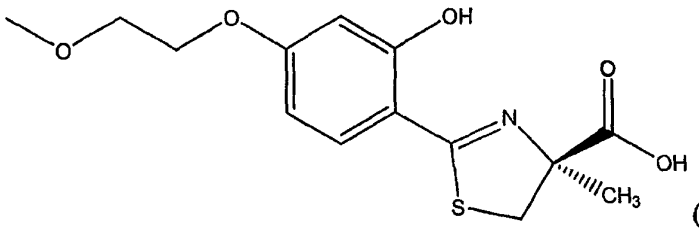
ou um sal deste.

2 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_9 é $-OR_{12}$; R_8 é $-H$ ou $-CH_3$; R_6 e R_7 são $-H$, e R_3, R_4 e R_5 são cada um deles $-H$.

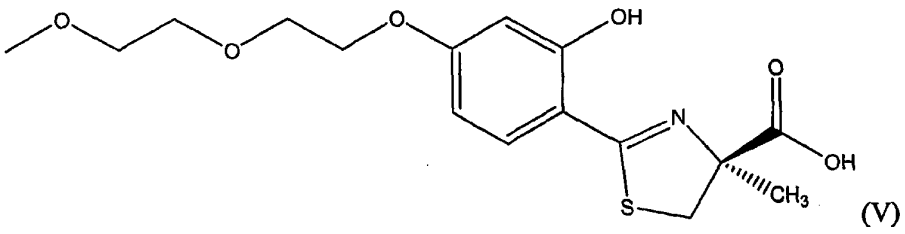
3 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$; n é de 1 a 4; e x é de 1 a 4.

4 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é representado

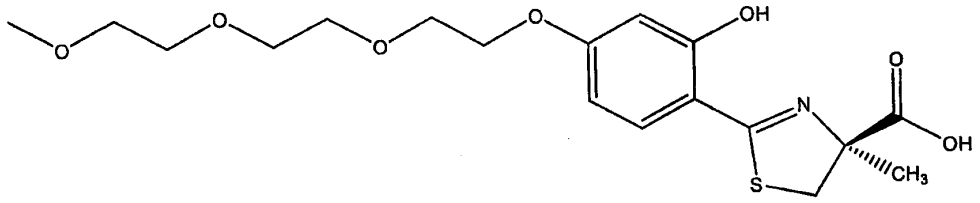
por uma fórmula estrutural selecionada a partir de uma das Fórmulas Estruturais (IV)-(IX):



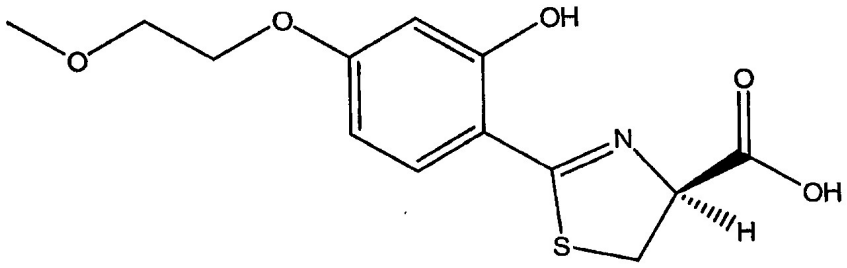
(IV)



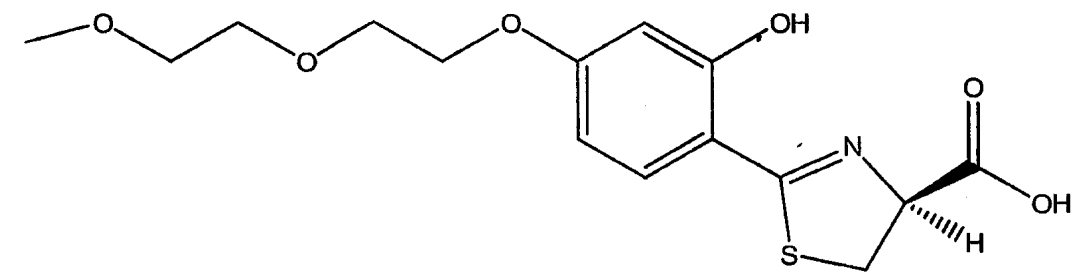
(V)



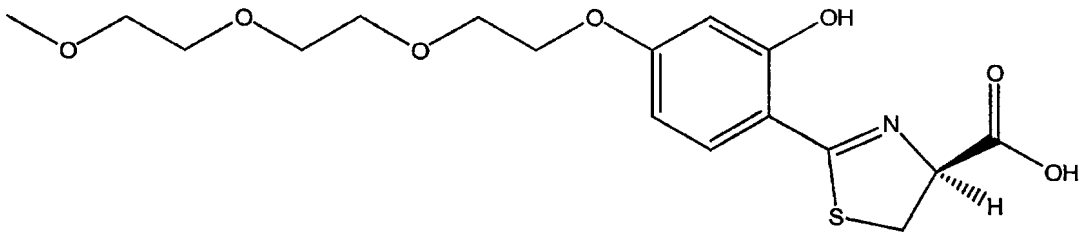
(VI)



(VII)



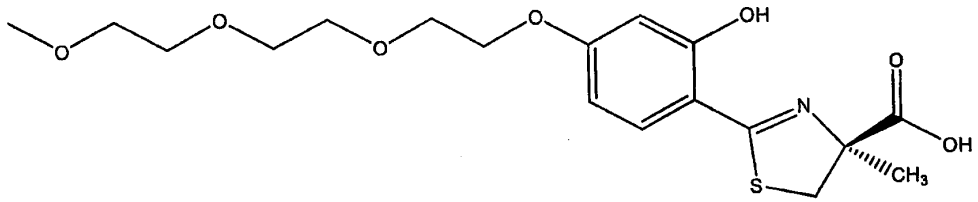
(VIII)



(IX).

ou um sal de qualquer um destes.

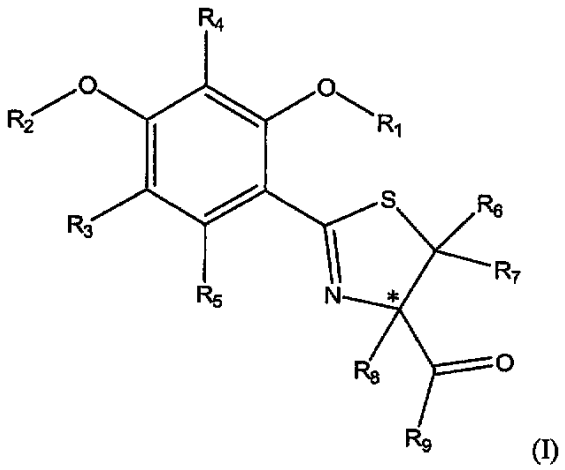
5 – Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato do composto ser representado pela fórmula estrutural VI:



(VI)

ou um sal deste.

6 - Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável e um composto representado pela Fórmula Estrutural (I):



(I)

em que:

R_1 é –H ou -C(=O)R, em que R é um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado;

R_2 é $-[(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-R'$;

R_3, R_4 e R_5, são cada um –H;

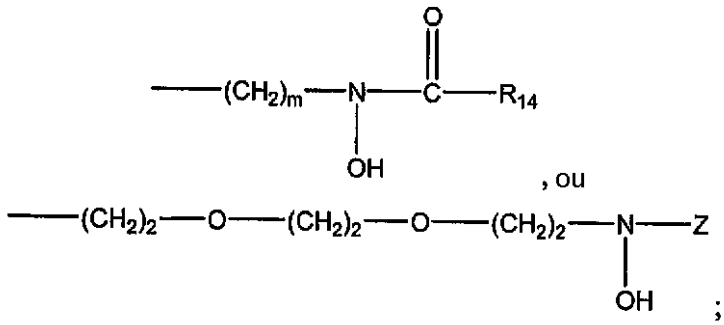
R_6 e R_7 são cada um –H;

R_8 é –H ou um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado ;

R_9 é $-OR_{12}$ ou $-N(OH)R_{13}$;

R_{12} é –H ou um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado;

R_{13} é um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado; ou de fórmula:



;

R_{14} é um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado;

R' é um grupo alquil C_{1-12} substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado;

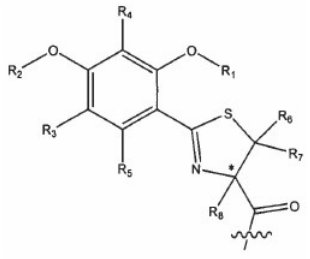
m é um inteiro de 1 a 8;

cada n é independentemente um inteiro de 1 a 8;

x é um inteiro de 1 a 8;

y é um inteiro de 0 a 8;

Z é $-C(O)R_{14}$ ou

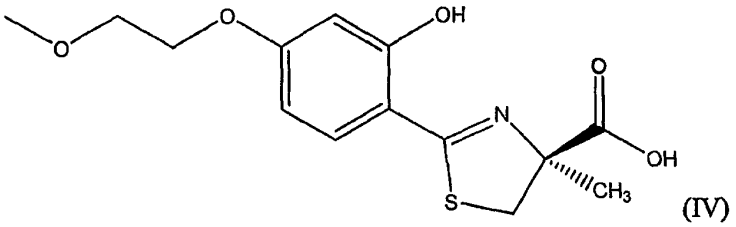


ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

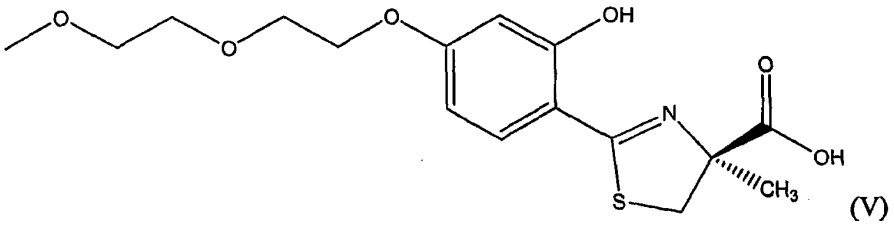
7 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que R_9 é $-OR_{12}$; R_8 é $-H$ ou $-CH_3$; R_6 e R_7 são $-H$; e R_3, R_4, e R_5 são cada um deles $-H$.

8 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 e 7, **caracterizada** pelo fato de que R_2 é $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$; n é de 1 a 4; e x é de 1 a 4.

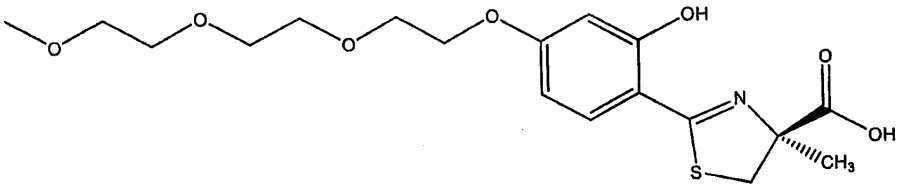
9 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que o composto é representado por uma fórmula estrutural selecionada a partir de uma das Fórmulas Estruturais (IV)-(IX):



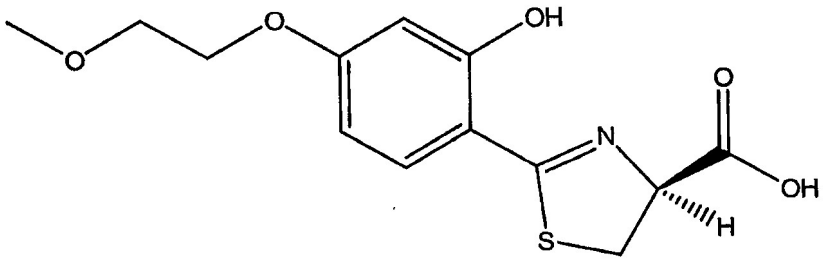
(IV)



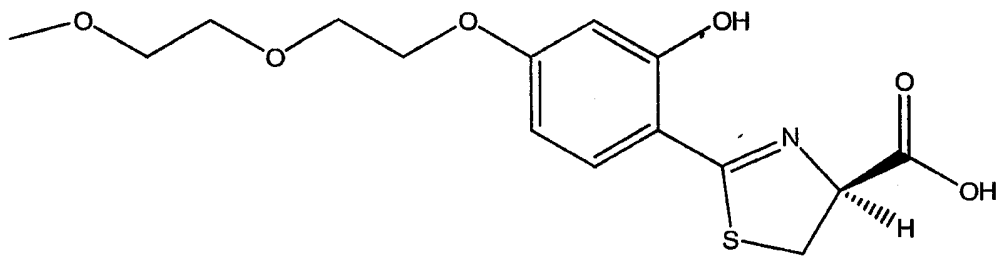
(V)



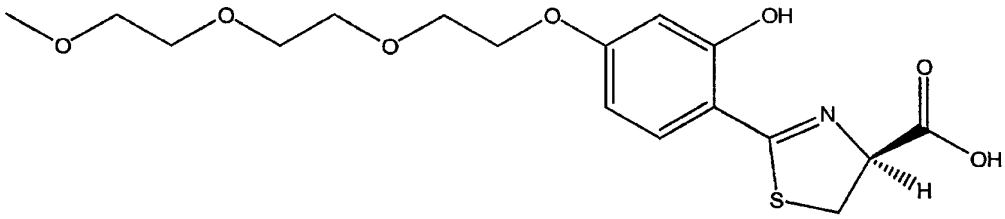
(VI)



(VII)



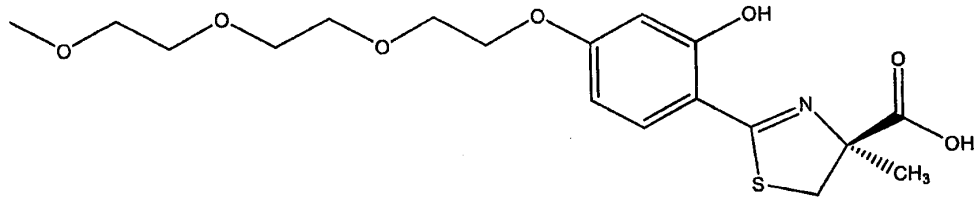
(VIII)



(IX).

ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um destes.

10 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 e 9, **caracterizada** pelo fato de que o composto é representado pela fórmula estrutural VI:



(VI)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

11 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** por ser para o uso no tratamento de uma condição patológica susceptível a quelação ou sequestro de um metal trivalente.

12 – Composto, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que a condição patológica está associada com a deposição do metal trivalente nos tecidos do paciente, em que o metal trivalente é ferro ou alumínio.

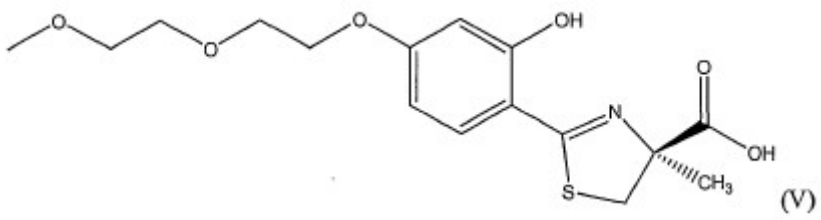
13 – Composto, de acordo com qualquer um das reivindicações 11 e 12, **caracterizado** pelo fato de que a condição patológica é uma condição de sobrecarga de ferro.

14 – Composto, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que a condição patológica é hemocromatose.

15 – Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** por ser para reduzir estresse oxidativo ou para uso no tratamento de uma enfermidade neoplástica ou condição pré-neoplástica.

16 – Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 15, **caracterizado** pelo fato de que o composto é para o uso no tratamento de lesões por radiação.

17 – Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 11 a 16, **caracterizado** pelo fato de que o composto é representado pela fórmula estrutural V:

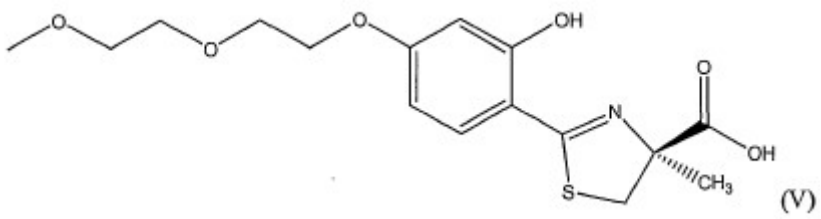


(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

18 – Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 e 11 a 15, **caracterizada** pelo fato de que o composto é representado pela fórmula

estrutural V:



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

19 – Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_9 é $-OR_{12}$.

20 – Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 11 a 17 e 19, **caracterizado** pelo fato de que o sal é um sal de metal alcalino ou sal de metal alcalino-terroso, opcionalmente em que o sal é um sal de sódio, sal de potássio, sal de magnésio ou sal de cálcio.

21 – Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 e 13, **caracterizado** pelo fato de que a deposição do metal trivalente ocorre globalmente ou localmente no indivíduo.

22 – Composto, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que a condição de sobrecarga de ferro resulta de transfusão de sangue.

23 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, **caracterizado** pelo fato de que a condição patológica é talassemia ou sobrecarga focal de ferro.

24 - Composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que a hemocromatose é hemocromatose primária ou hemocromatose secundária.

25 – Composição farmacêutica, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 6 a 10, **caracterizada** pelo fato de ser para uso no tratamento de uma condição patológica responsiva à quelação ou sequestro de um metal trivalente.

26 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 10 e 25, **caracterizada** pelo fato de que a condição patológica está associada à deposição do metal trivalente nos tecidos do indivíduo, em que o metal trivalente é ferro ou alumínio, ou a condição patológica é uma condição de sobrecarga de ferro.

27 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 10, 25 e 26, **caracterizada** pelo fato de que a condição patológica é hemocromatose.

28 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 10, **caracterizada** pelo fato de que é para reduzir o estresse oxidativo.

29 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 10, **caracterizada** pelo fato de que é para o uso no tratamento de uma neoplasia ou uma condição pré-neoplásica.

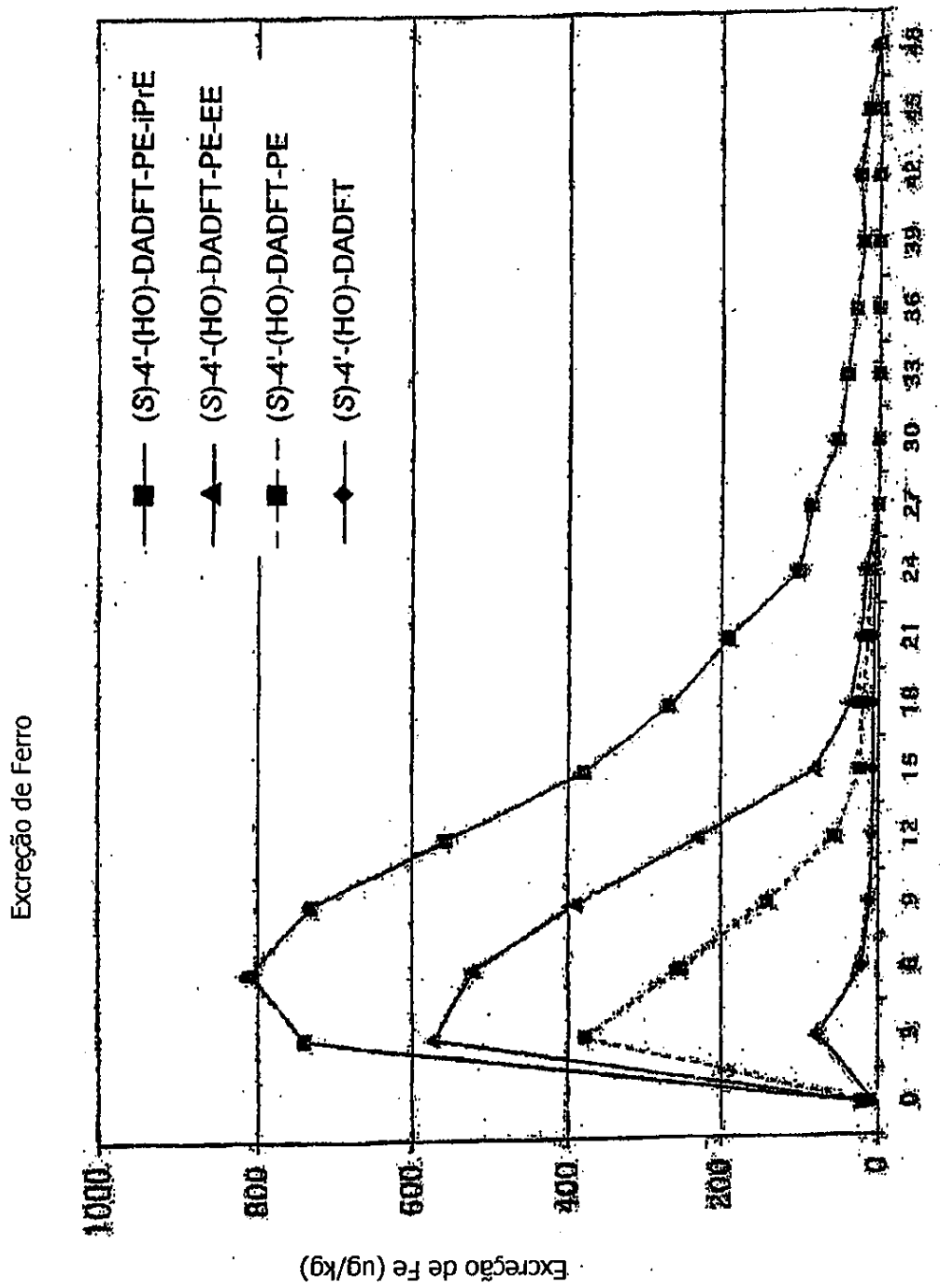

Excreção de Ferro
Excreção de Fe (ug/kg)
1000
800
600
400
200
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
39
42
45
48
Tempo (h)
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE-iPrE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE-EE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT

FIG. 1

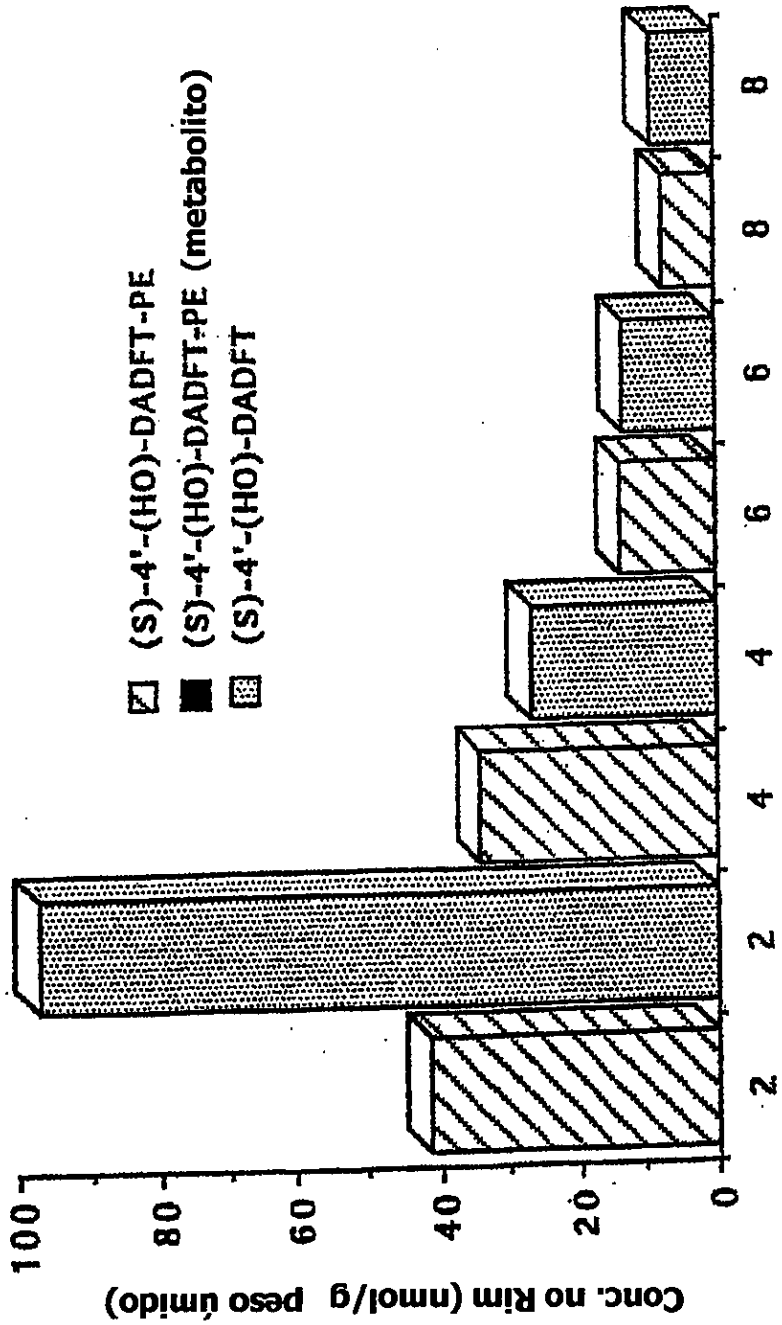

(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)
(S)-4'-(HO)-DADFT
Conc. no Rim (nmol/g peso úmido)
0
20
40
60
80
100
2
2
4
4
6
6
8
8
Tempo (h)

FIG. 2

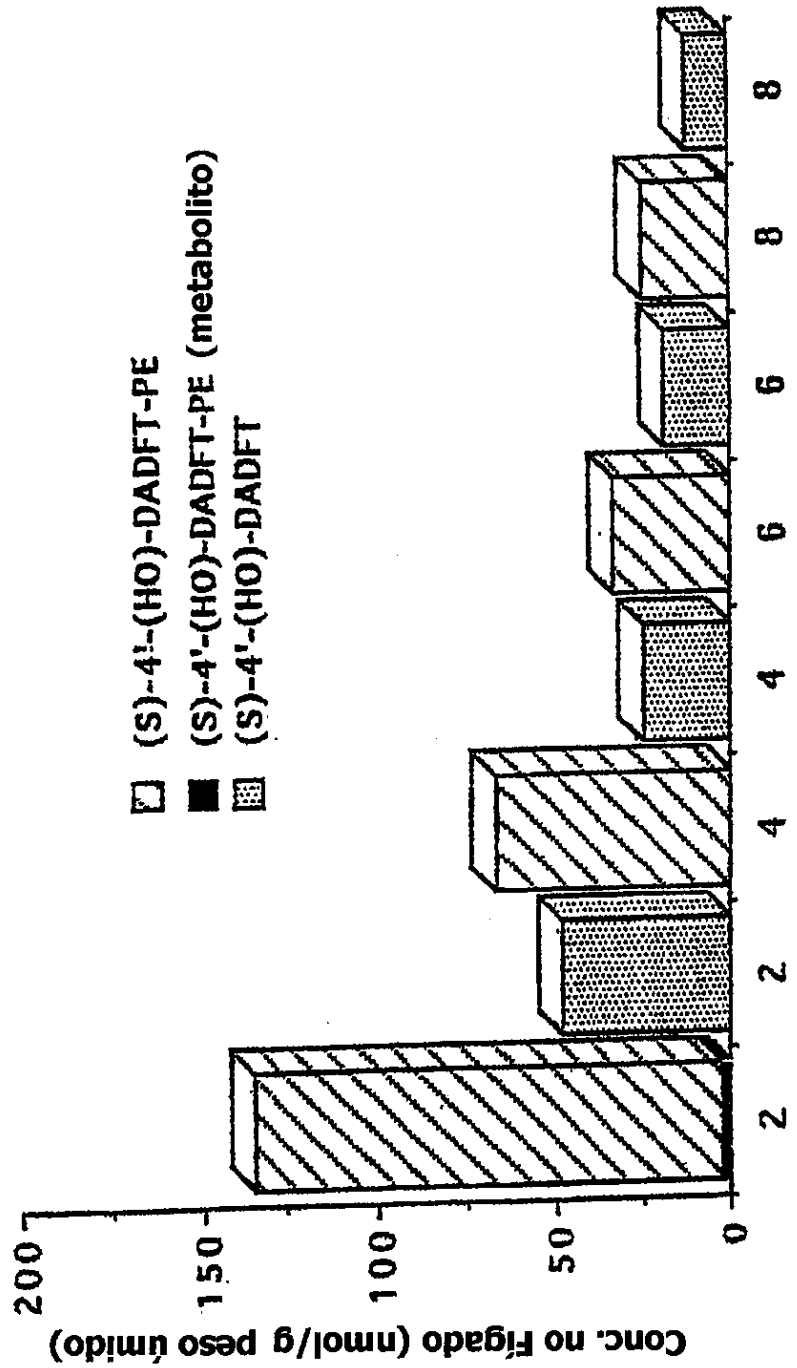

(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)
(S)-4'-(HO)-DADFT
Conc. no fígado (nmol/g peso úmido)
200
150
100
50
0
2
2
4
4
6
6
8
8
Tempo (h)

FIG. 3

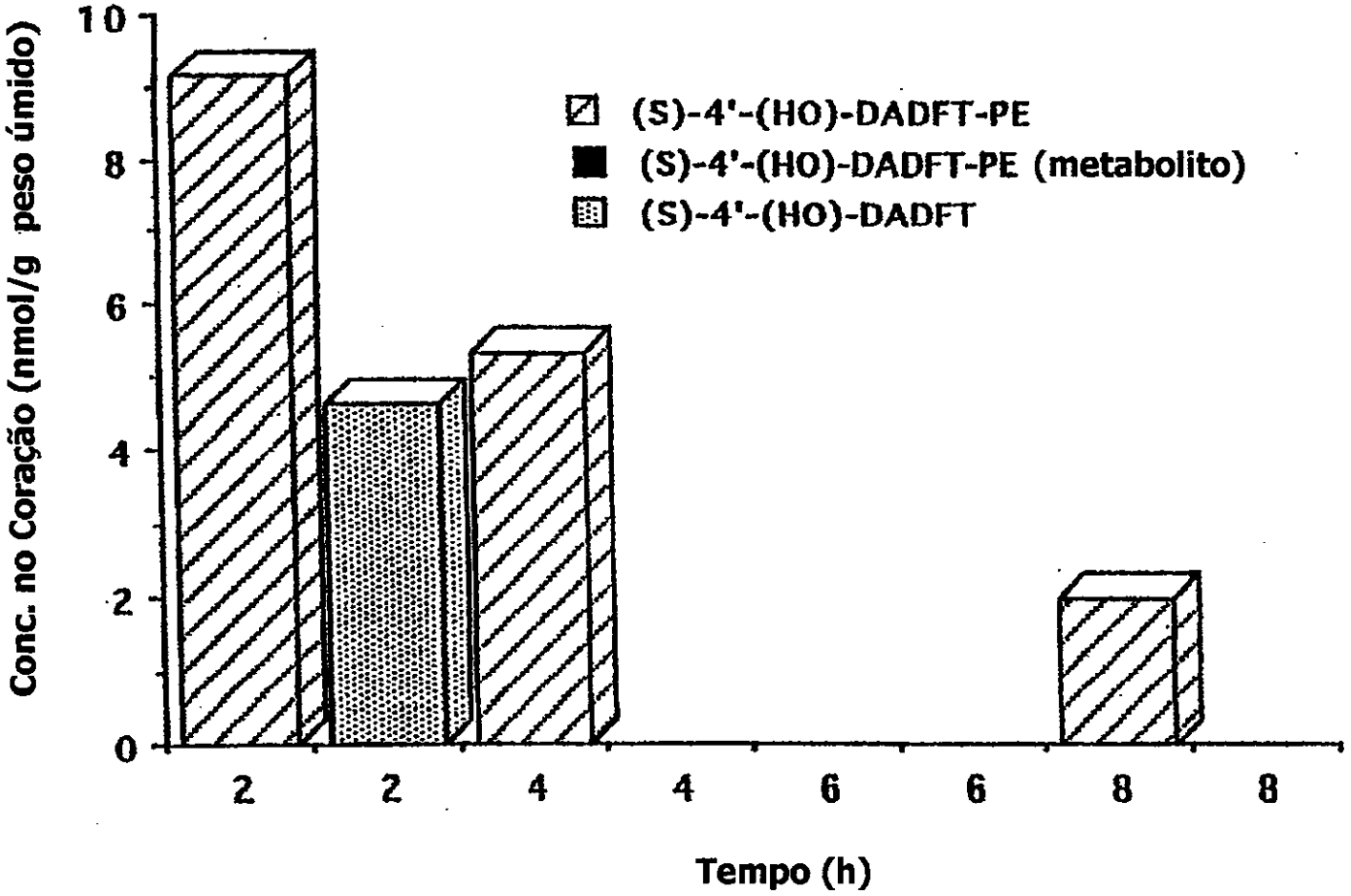

Conc. no Coração (nmol/g peso úmido)
10
8
6
4
2
0
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)
(S)-4'-(HO)-DADFT
2
2
4
4
6
6
8
8
Tempo (h)

FIG. 4

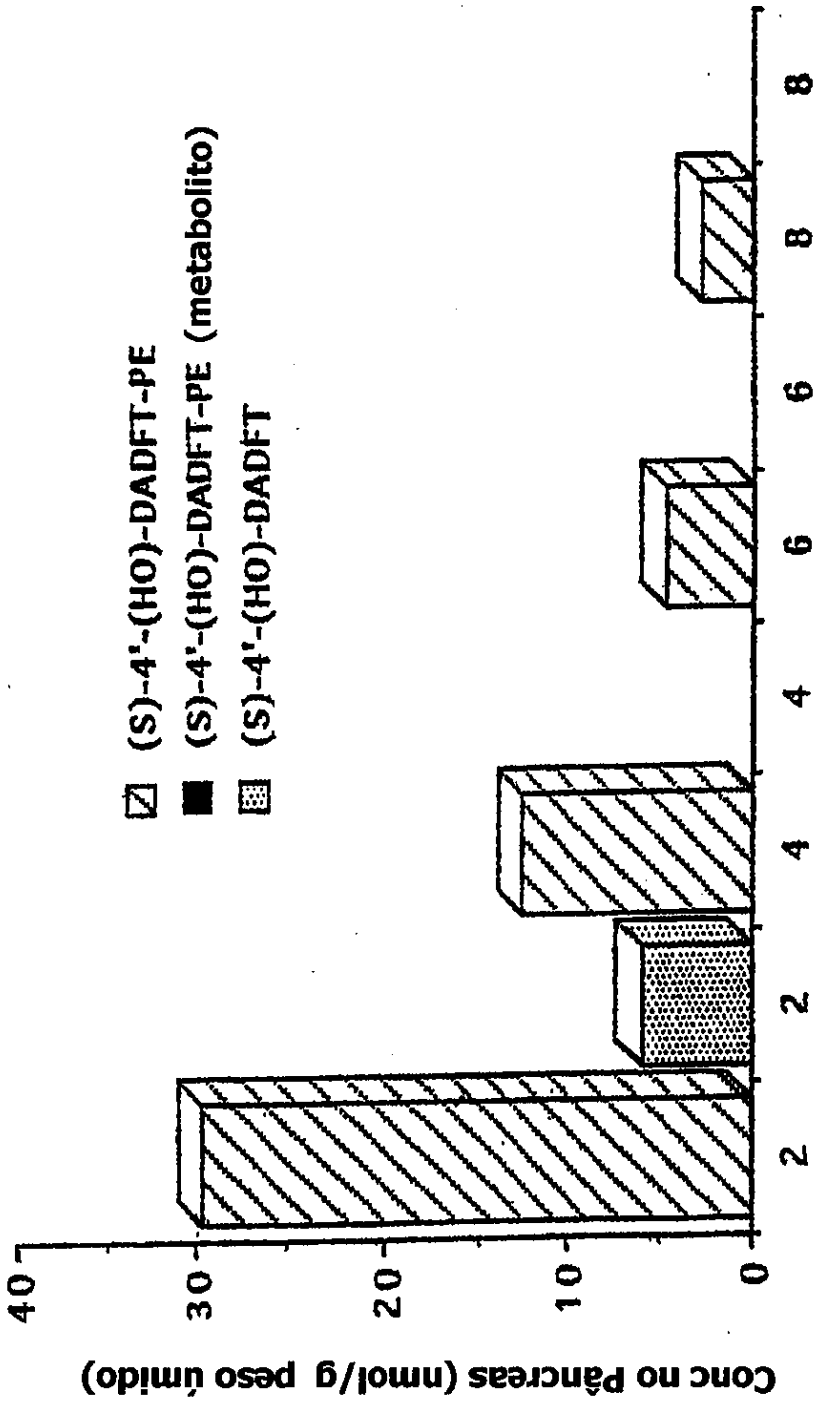

(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)
(S)-4'-(HO)-DADFT
Conc no Pâncreas (nmol/g peso úmido)
0
10
20
30
40
2
4
6
8
Tempo (h)

FIG. 5

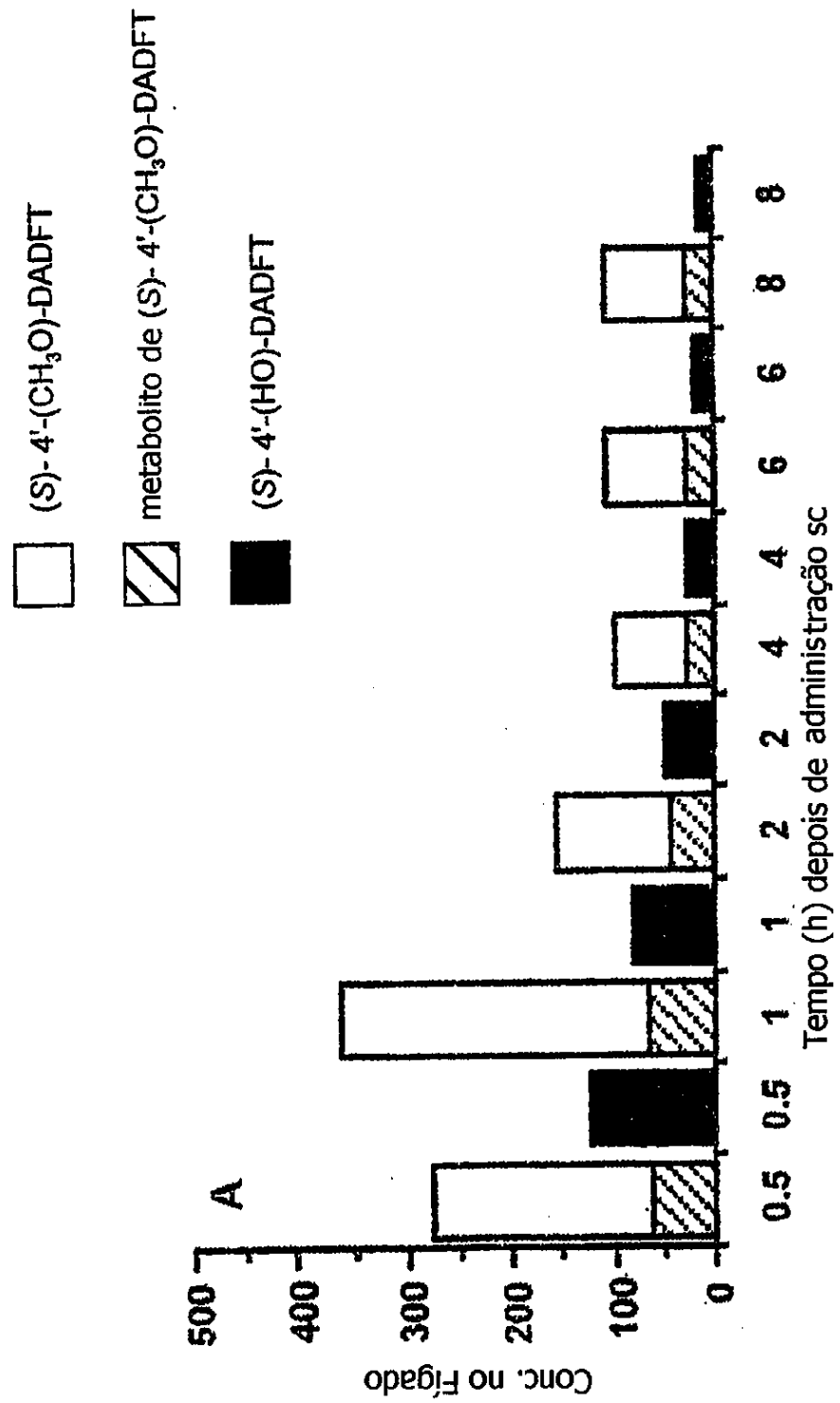

(S)- 4'-(CH3O)-DADFT
metabolito de (S)- 4'-(CH3O)-DADFT
(S)- 4'-(HO)-DADFT
A
Conc. no Fígado
0
100
200
300
400
500
0.5
0.5
1
1
2
2
4
4
6
6
8
8
Tempo (h) depois de administração sc

FIG. 6

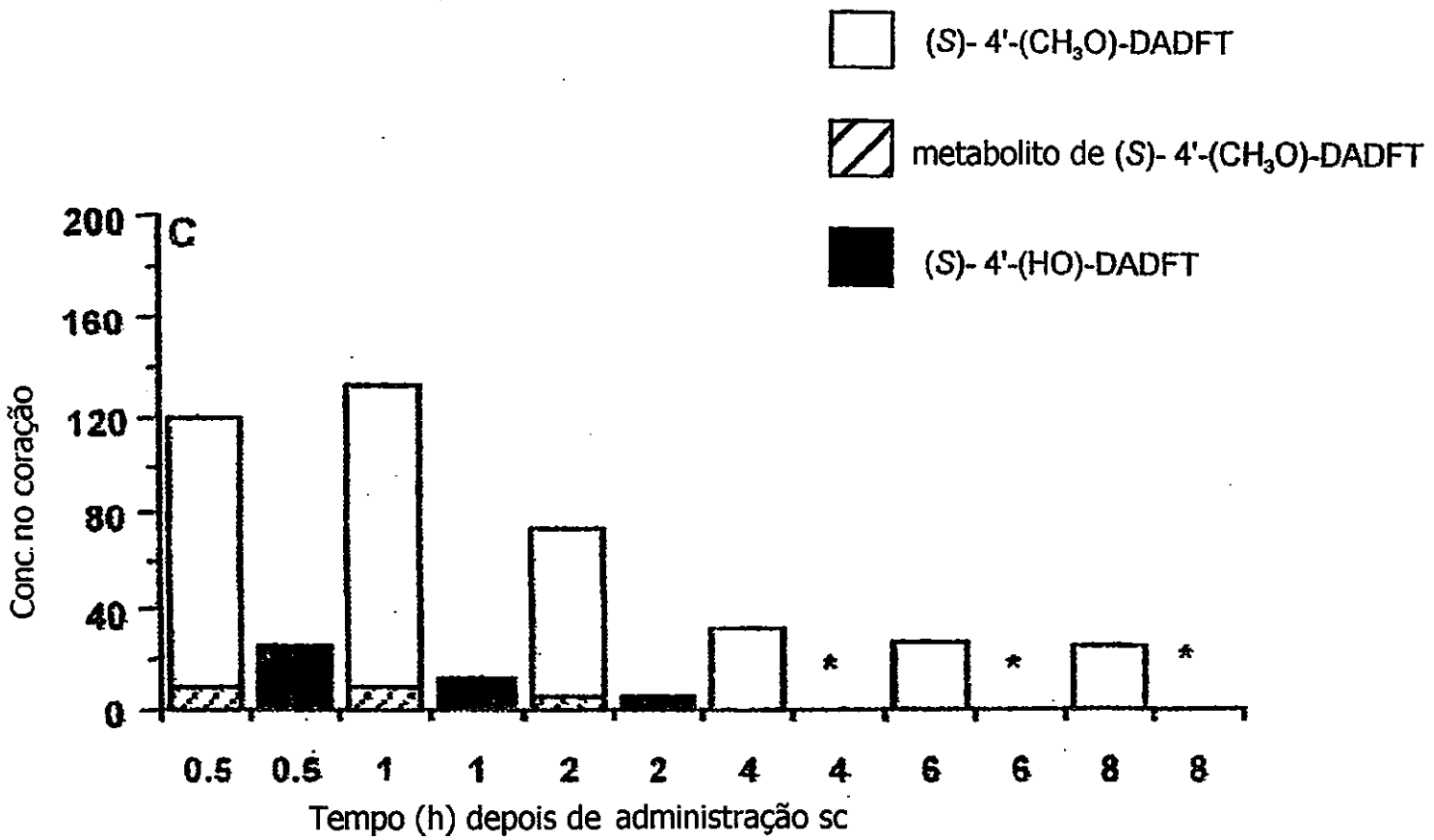

(S)- 4'-(CH3O)-DADFT
metabolito de (S)- 4'-(CH3O)-DADFT
(S)- 4'-(HO)-DADFT
C
200
160
120
80
40
0
Conc. no coração
0.5 0.5 1 1 2 2 4 4 6 6 8 8
Tempo (h) depois de administração sc

FIG. 7

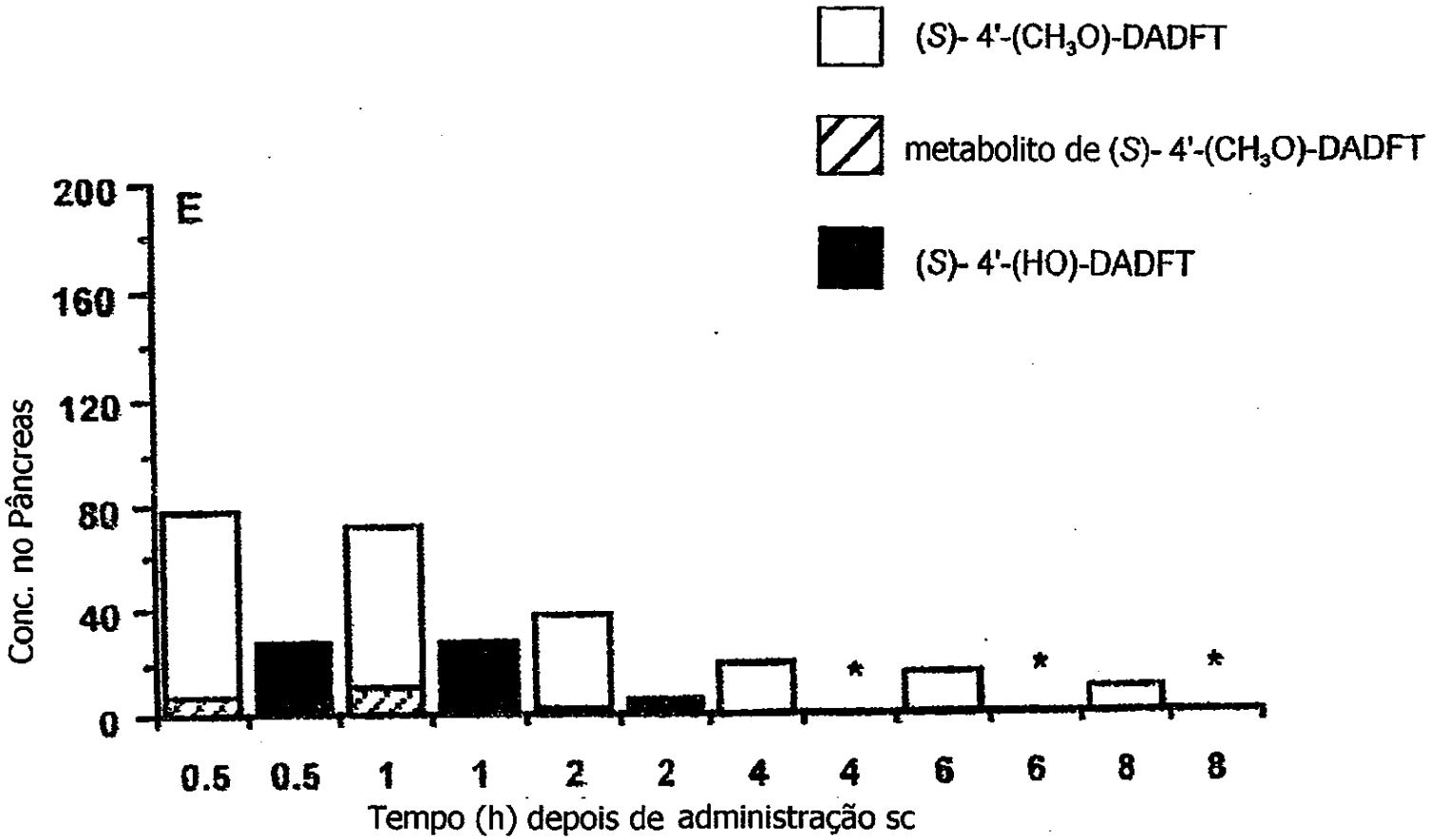

(S)- 4'-(CH3O)-DADFT
metabolito de (S)- 4'-(CH3O)-DADFT
(S)- 4'-(HO)-DADFT
E
200
160
120
80
40
0
Conc. no Pâncreas
0.5 0.5 1 1 2 2 4 4 6 6 8 8
Tempo (h) depois de administração sc

FIG. 8

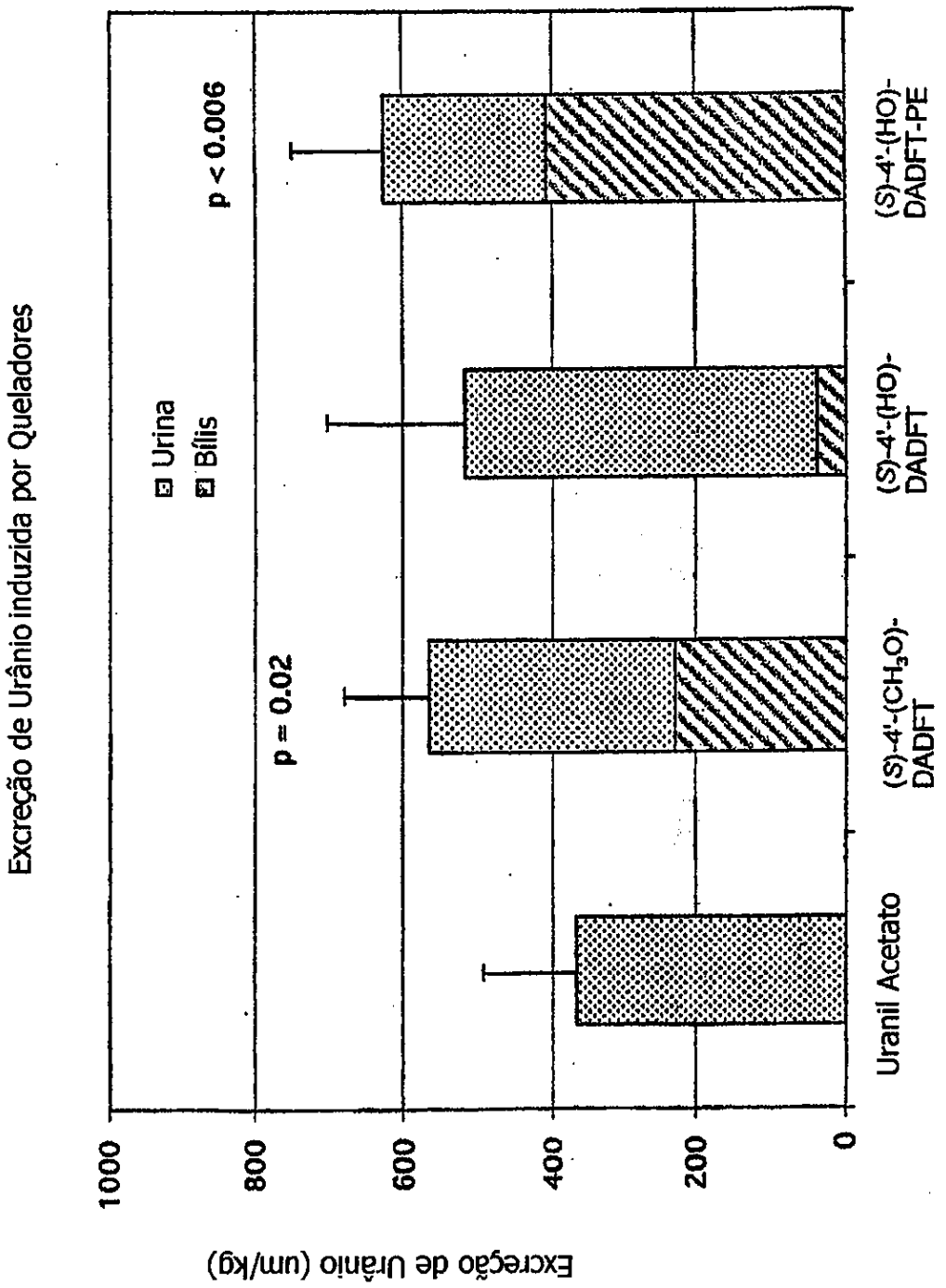

Excreção de Urânio induzida por Queladores
Urina
Bílis
p = 0.02
p < 0.006
Excreção de Urânio (um/kg)
0
200
400
600
800
1000
Uranil Acetato
(S)-4'-(CH3O)-DADFT
(S)-4'-(HO)-DADFT
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE

FIG. 9