

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

(21) **PI0620256-0 A2**

(22) Data de Depósito: 22/12/2006
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 333/34
A61K 31/381
C07C 311/14
A61P 29/00

(54) **Título:** INIBIDORES DA ATIVIDADE DE CCR9

(30) **Prioridade Unionista:** 23/12/2005 GB 05 26445.2

(73) **Titular(es):** Novartis AG

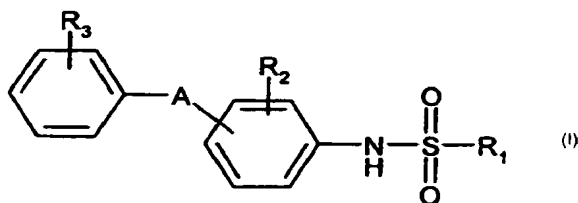
(72) **Inventor(es):** Anthony Winiski, Gudrun Werner, Herbert Jaksche, José M. Carballido Herrera, Philipp Lehr

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006012474 de 22/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/071441de 28/06/2007

(57) **Resumo:** INIBIDORES DA ATIVIDADE DE CCR9. A presente invenção refere-se a um composto da fórmula (1), em que os resíduos tem diversos significados, útil como um produto farmacêutico.





PI0620256-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DA ATIVIDADE DE CCR9".

A presente invenção refere-se a inibidores da atividade da CCR9.

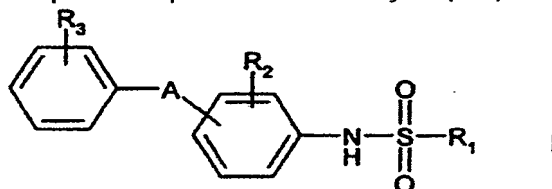
5 O ligante CC da quimiocina 25 (CCL25) originalmente descrito como quimiocina expressa pelo timo (TEK) tem um papel crucial no retorno ao local da célula T no intestino delgado via a sinalização através do receptor da quimiocina CC9 (CCR9). O CCL25 é expresso de forma constitutiva no interior do intestino delgado, especialmente na criptas epiteliais, enquanto
10 sendo expresso fracamente ou não expresso no cólon e em outras superficiais mucosas. O CCR9 é o único receptor conhecido com relação à TECK/CCL25. A expressão de CCR9 se correlaciona fortemente com a capacidade dos linfócitos T periféricos de se encaminharem para a o intestino delgado. A maioria dos linfócitos intra-epiteliais intestinais (IEL) e linfócitos T
15 da lamina própria (LPL) são CCR9⁺ enquanto que uma percentagem muito mais baixa de células T circulando no sangue são CCR9⁺. As células T CCR9⁺ encontradas no sangue periférico exibem exclusivamente quase sempre o receptor de retorno ao local $\alpha_4\beta_7$. O bloqueio de CCR9 com o anticorpo contra TECK/CCL25 inibe de forma significativa a volta ao local dos linfócitos
20 T para o intestino delgado. Além disso, existe uma localização estrita das TECK/CCL25 e CCR9⁺ LPL no intestino delgado do que no intestino grosso, sugerindo um mecanismo distinto de recrutamento dos linfócitos em segmentos diferentes do trato gastrointestinal.

Estudos também sugeriram um papel das TECK/CCL25 em interações dos linfócitos T do endotélio em mucosa intestinal inflamada. Existe
25 um aumento na expressão de TECK/CCL25 e uma adesão aumentada de LPL à mucosa do intestino delgado depois do estímulo com TNF α . A não sensibilização do CCR9 ou do anti TECK/CCL25 pode atenuar o recrutamento dos linfócitos para os microvasos do intestino delgado. Desse modo,
30 o bloqueio objetivado das interações de CCL25-CCR9 pode prover um tratamento terapêutico efetivo em doenças mediadas pela imunização, como por exemplo, distúrbios intestinais, tais como as doenças e condições infla-

matórias e de auto-imunização. A infiltração dos linfócitos T (células T) para dentro do intestino delgado e do cólon tem sido ligada especificamente à patogênese das doenças celulasíacas, alergia a alimentos, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino humano (IBD) que incluem a doença de Crohn e a colite ulcerativa, como por exemplo, incluindo a proctite ulcerativa. As doenças que também estão descritas como estando mediadas por CCR9, incluem, por exemplo, doenças alérgicas, psoríase, dermatite atópica, asma, doenças fibróticas, distúrbios e doenças que se originem ou que sejam mediadas por transplante, como por exemplo, rejeição ao enxerto, e câncer, tal como leucemia (leucemia linfócita aguda), tumor sólido, timoma, carcinoma tímico.

Foram descobertos novos compostos que exibem uma atividade surpreendente como inibidores de CCR9.

Em um aspecto a presente invenção proporciona um composto



na qual

R_1 é tienila, por exemplo, tien-2-ila, ou halofenila, tal como fluorofenila

R_2 é H ou halo(C_{1-6})alquila, tal como trifluorometila,

R_3 é halogênio, tal como cloro, ou (C_{1-6})alcóxi, por exemplo metóxi, e

A é O ou CO.

Em um composto da fórmula I cada substituinte definido único pode ser um substituinte de preferência, como por exemplo, independentemente um do outro substituinte definido.

Em outro aspecto a presente invenção proporciona um composto da fórmula I que é selecionado a partir do grupo que consiste em amida do ácido [2-(4-metóxi-fenóxi)-5-trifluorometil-fenil]-tiofeno-2-sulfônico e

4-Cloro-N-[4-(4-flúor-benzoil)-fenil]-benzeno sulfonamida.

Se não definido de outra forma aqui, neste pedido de patente, tienil inclui tien-2-ila ou tien-3-ila, como por exemplo, tiem-2-ila.

Halofenila inclui fenila substituída por um ou mais halogênio, como por exemplo, fenila substituída por halogênio, por exemplo, cloro, na posição 4 do anel de fenila.

R_3 de preferência está na posição 4 do anel de fenila. Uma de preferência é a posição orto ou para do anel de fenila. R_2 de preferência está na posição meta do anel de fenila.

Os compostos providos pela presente invenção são a partir daqui, neste pedido de patente designados como "composto(s) de (acordo com) a presente invenção". Um composto da presente invenção inclui um composto em qualquer forma, como por exemplo, na forma livre, na forma de um sal ou na forma de um solvato e na forma de um sal e um solvato.

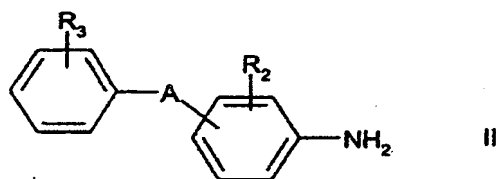
Em outro aspecto a presente invenção proporciona um composto da presente invenção na forma de um sal.

Esses sais incluem de preferência sais farmaceuticamente aceitáveis, embora sais farmaceuticamente inaceitáveis estejam incluídos, como por exemplo, para finalidades de preparação / isolamento purificação.

A presente invenção inclui um composto da presente invenção em qualquer forma isomérica e em qualquer mistura isomérica. A presente invenção também inclui tautômeros de um composto provido pela presente invenção, quando tautômeros possam existir.

Em outro aspecto a presente invenção proporciona um processo para a produção de um composto da fórmula I que compreende as etapas de:

(a) reagir um composto da fórmula



na qual R_2 e R_3 são como definidos acima,

com um composto da fórmula



na qual R_1 é como definido acima,

e isolando um composto da fórmula I obtido a partir da mistura de reação
5 acima.

Em um intermediário da fórmula II ou da fórmula III (materiais de partida) os grupos funcionais, se presentes, podem estar opcionalmente em forma protegida ou na forma de um sal, se um grupo de formação de sal estiver presente. Os grupos de proteção, opcionalmente presentes, podem ser
10 removidos em uma etapa apropriada, como por exemplo, de acordo por exemplo, de forma análoga ou a um método como o convencional.

Um composto da presente invenção obtido dessa forma pode ser convertido em outro composto da presente invenção, como por exemplo, um composto da presente invenção obtido em uma forma livre pode ser con-
15 vertido em um sal de um composto da presente invenção e vice versa.

A reação acima é uma reação de sulfonilação de amina e pode ser executada como apropriado, por exemplo, de forma análoga a de um método como convencional ou como descrito aqui, neste pedido de patente.

Os intermediários, (materiais de partida) da fórmula II e da fórmula III são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com, por exemplo, de forma análoga a de um método convencional ou descrito aqui, neste pedido de patente. Qualquer composto descrito aqui, neste pedido de patente, como por exemplo, um composto da presente invenção e os intermediários da fórmula II e III podem ser preparados como apropriado, por
20 exemplo, de acordo com, por exemplo, de forma análoga a um método como o convencional ou como especificado aqui, neste pedido de patente.

Os compostos da presente invenção, por exemplo, incluindo um composto da fórmula I, exibem atividade farmacológica e são por esse motivo úteis como produtos farmacêuticos. Os compostos da presente invenção
25 exibem inibição dependente da dose nos

- análise de cintilação por proximidade (análise SPA)
- Eu-GTP-ANÁLISE DE LIGAÇÃO

- Análise de Mobilização de Cálcio (Análise FLIPR)

por exemplo, sob condições como as convencionais, por exemplo, sob condições como as descritas aqui, neste pedido de patente, por exemplo no IC_{50} nanomolar até a faixa de baixo micromolar.

5 A atividade no tratamento de doença inflamatória do intestino é determinada, por exemplo, em um modelo de camundongo SCID da doença inflamatória do intestino.

Análise de cintilação por proximidade (SPA)

O princípio do SPA

10 As quimiocinas mediam as ações das mesmas através de sete receptores acoplados cobrindo toda a transmembrana da proteína G (GPCR) nas células atingidas. A ligação dos ligantes aos GPCR estimula a troca GTP/GDP nas proteínas heterotriméricas, compostas de sub unidades α , β , e γ . O GPCR ligado ao agonista inicia o ciclo do nucleotídeo guanina através da dissociação por catalisação do GDP a partir da subunidade α , permitindo a ligação do GTP endógeno e a dissociação do complexo $\beta\gamma$. As subunidades $G\alpha$, -GTP e $G\beta\gamma$ podem cada uma ativar efetadores tais como a adenilil ciclase, fosfolipase C e canais de íon (vide, por exemplo Neer EJ, Célula; 80:249 -57 (1995)). O $G\alpha$ -GTP é inativado através de uma atividade

20 GTPase intrínseca, que hidrolisa o GTP para GDP; em seguida a proteína G que contém o GDP está pronta para o próximo ciclo de ativação. Este processo pode ser monitorado in vitro através da medição da ligação de análogos de GTP resistentes à hidrólise, tais como o como 5'-O-(3-[35 S]tiofosfato ([35 S]-GTP γ S), as membranas das células que contem o receptor de interesse.

25 Uma análise de cintilação por proximidade (SPA) do GTP γ S é mostrada como sendo uma análise funcional útil para a monitoração da ativação do CCR9 pelo TECK.

O SPA é uma tecnologia de análise homogênea e versátil para a análise rápida e sensível de uma ampla faixa de processos biológicos. O

30 formato da análise não exige a separação de etapas e é amigável para a automação. As membranas que contêm o receptor são acopladas através da parte de glicoproteína às contas revestidas com a aglutinina do gérmen de

trigo fluorescente (Amersham Bioscience, nºRNPQ 0001). Uma vez imobilizado, o receptor está próximo o bastante à conta de tal forma que, o GPCR ligado ao agonista inicia o ciclo do nucleotídeo da guanina, [³⁵S]GTPγS (Amersham Bioscience, nº SJ1308) se liga à membrana. A molécula radioativa será mantida em uma proximidade íntima o bastante de tal forma que as partículas caídas estimulam o cintilante no interior da conta para a emissão de luz que é em seguida detectada através de um contador de cintilação com base em PMT. Os radioligantes não ligados estão bastante distantes da conta para transferir energia e por esse motivo permanece não detectado.

10 Células e cultura de células

Pré-B-células 300-19 de camundongo transfectadas com o receptor humano CCR9 são cultivadas em suspensão em frascos de meio de cultura (suspensão de 100 ml de células em frascos de 162 cm² de cultura de células) à 37°C em uma atmosfera umidificada que contém 5% de CO₂ em meio RPMI 1640 suplementado com penicilina (100 U l/ml), estreptomicina (0,1 mg/ml), L-glutamina (até a concentração final de 4,5 mM), 10% FBS, 1 mM piruvato de sódio, 0,05 μM 2-mercaptoetanol, 1,5 μg/ml puromicina e 20 mM HEPES. As células podem ser usadas para ~ 12 passagens para a preparação da membrana (isto é, a densidade do receptor CCR9 seja aceitavelmente alta o bastante). A expressão do CCR9 é monitorada através de análise FACS com a utilização do anticorpo de CCR9 anti-humano de camundongo conjugado com Alexa Flúor 647. A expressão do CCR9 deve ser de não menos do que 50% de células positivas através do FACS com relação ao isotipo de controle Alexa Flúor,. Como uma aproximação, uma cultura de 10 x 10⁵ células/ml pode ser dividida em partes iguais com a utilização de uma diluição de 1:30- a 1:50, e alcança uma densidade de células de partida depois de 2 a 3 dias (~4 a 5 dias para uma cultura em um frasco giratório). As células são colhidas em uma densidade de 8 a 10 X 10⁵ células/ml através de centrifugação à 300 - 1000 g durante 10 minutos. E, geral, as células são cultivadas e expandidas para resultar em aproximadamente 1 x 10¹⁰ células. O pélete de células combinadas é lavada uma vez em PBS frio (isento de cálcio e de magnésio), ressuspensas através de utilização de

pipeta em tampão de membrana frio a aproximadamente 2×10^8 células/ml, congeladas em gelo seco e armazenadas a -80°C .

Tampão de membrana

5 Tampão de membrana: pH = 7,5 (1000 ml): 7,5 mM Tris, 12,5 mM MgCl_2 , 0,3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 250 mM sacarose, filtrado de forma estéril e armazenado à $+4^\circ\text{C}$

Tampão de homogeneização (50 ml):

Tampão de membrana 45 ml + 10% glicerol

Preparação das membranas

10 Pipetar a suspensão e células dentro de tubos fortes e homogeneizar cada uma das soluções. Transferir o material homogeneizado para tubos de centrifuga e centrifugar durante 10 minutos a 1000 g. Recolher os sobrenadantes. Adicionar 20 ml de tampão de membrana novo a cada pélete, transferir para dentro dos tubos fortes originais e homogeneizar e centrifugar mais uma vez. Recolher os sobrenadantes. Centrifugar os sobrenadantes combinados a 40000 g durante 30 minutos, Suspende novamente cada pélete em 3 ml de tampão de homogeneização frio com um homogeneizador Dounce. Determinar a concentração de proteínas na suspensão homogeneizada (análise BIO RAD, referência BSA). Método Bradford (procedimento de

15 Microanálise) Como uma aproximação, 1×10^{10} células resultam em um rendimento de membranas de 10 a 20 mg de proteína. Armazenar as alíquotas a -80°C .

20

Tampões otimizados e soluções para o teste de compostos.

Tampão HEPES/BSA: 50 mM HEPES (pH 7,4), 50 $\mu\text{g}/\text{mg}$ BSA.

25 2,5 Tampão de análise: 50 mM HEPES pH 7,4, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ BSA, 25 mM MgCl_2 , 25 μM GDP, 250 mM NaCl, 375 $\mu\text{g}/\text{ml}$ saponina.

TECK: a diluição de TECK é preparada com 0,1% BSA em PBS para dar 20 vezes a solução de TECK para a análise de ligação GTP. Para o teste dos compostos, uma concentração de 7,4 μM de TECK é usada para dar

30 uma concentração final de 0,37 μM na reação.

Diluição do composto. os compostos em teste são dissolvidos em DMSO em 100 vezes a concentração mais alta na análise. As diluições

em série dessas soluções de compostos concentrados são feitas em DMSO, que são diluídas cinco vezes em tampão HEPES/BSA para a geração de soluções de composto concentradas 20 vezes contendo uma concentração de DMSO de 20% (v/v). A concentração final de DMSO em análises é de 1% (v/v)

5 Diluição da membrana: antes de serem usadas, as membranas (2,4 mg/ml da solução padrão; lote CCR9-1) são diluídas em tampão HEPES/BSA para dar 60 µg/ml. 50 µg/ml dessas membranas são adicionadas a cada cavidade (3 µg por cavidade concentração final da análise para o lote de membranas CCR9-1).

10 Condições finais da análise do composto em teste: 50 mM HEPES, pH 7,4, 50 µg/ml BSA, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 10 µM GDP, 150 µg/ml Saponina, 0,37 µM TECK e 3 µg/por cavidade de membrana.

Protocolo da análise.

15 A análise é realizada no formato de tempo zero, que envolve a adição em seqüência das amostras de membranas em teste, radio ligantes e contas como adições separadas sem qualquer pré-incubação

Em resumo, as membranas são incubadas na presença de um agonista e composto com [³⁵S]GTPγS e contas de cintilação durante uma hora em temperatura ambiente em um misturador vibratório. Com a utilização de um robô de manipulação de líquidos, os reagentes que se seguem são despachados para dentro de isopratos White&Ckear de 96 cavidades (Wallac, nº2450-515) na seqüência que se segue:

20 40 µl tampão de análise (20 mM HEPES pH 7,5, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1µ MGDP, 10 µg/ml Saponina, 50 µg/ml BSA).

10 µl agonista de TECK/CCL25 humano, 25 µg/ml (R&D Systems, nº334-TK-025)

10 µl de amostra em 50% DMSO

50 µl de membrana, 60 µg/ml em tampão de análise

30 50 µl [³⁵S]GTPγS, 1nM em tampão de análise

40 µl suspensão de contas 18,75 mg/ml em tampão de análise.

Depois da incubação os pratos são centrifugados durante 5 mi-

nutos a 1000 x g e contados no MicroBeta Couter (EG&G Wallac) no modo de contagem PalaLuzx SPA.

Análise dos dados

- 5 A análise dos dados é realizada com o pacote de software Excel fit. 4.0 (Microsoft). Com a finalidade de determinar a qualidade da janela experimental da análise, o fator Z' é calculado com a utilização somente dos dados de controle (volumes basais e valores estimulados). Para essa análise Z' é calculado com 0,73 que indica uma grande faixa de separação e uma excelente qualidade total da análise.

10 Análise de Ligação Eu-GTP

O princípio da ANÁLISE DE LIGAÇÃO Eu-GTP

Um método fluorométrico resolvido em tempo para a medição da proteína G que usa um análogo de GTP não hidrolisável, marcado com európio, Eu-GTP.

15 Materiais

- Meio RPMI 1640 (com Gibco nº 74-01800, feito a partir de pó)
 Solução de Penicilina/Estreptomicina, líquida (Gibco nº15140-122)
 FBS (certificado, obtido da Gibco [nº16000] e em seguida inativado por calor)
- 20 Piruvato de sódio (Gibco nº11360-039)
 Puromicina (usada como marcador de seleção; Sigma nºP-8833)
 Inibidor de protease completo (Roche nº1697498)
 Alexa Flúor 647-anticorpo CCR9 anti-humano de camundongo conjugado (Pharmingen nº557975)
- 25 Alexa Flúor 647-conjugado com IgG2_a Isotipo de controle (BD Pharmingen nº557715)
 TECK (aa24-150-his6, BMP Tool Protein Data base nºBTP04-005213.
 As alíquotas da solução padrão de TECK (5 mg/ml; ~ 350 µM) armazenadas a -80°C.
- 30 BSA (Roche Diagnostics GmbH nº775827)
 Eu-GTP (Perkin-Elmer Life Sciences, Wallac, Turku, Finlandia; código do produto: AD0260) kit que contém os seguintes componentes:

Eu-GTP (1,65 nmol). O Eu-GTP liofilizado foi reconstituído com água destilada para dar uma concentração de Eu-GTP de 10 μ M. As alíquotas do Eu-GTP reconstituídas foram armazenadas a -20°C.

GDP (2,3 μ mol)

- 5 O GDP liofilizado é reconstituído com água destilada para dar uma concentração de GDP de 2 mM. As alíquotas do GDP reconstituídas foram armazenadas a -20°C.

VICTOR²™ V Multilabel Counter (Perkin-Elmer Life Sciences, Wallac, Turku, Finlândia)

- 10 MultiScreen Vacuum Manifold (Millipore nºMAVM 096OR).

Células e culturas de células.

Para serem executadas como descrito aqui, neste pedido de patente sob "Células e cultura de células" na "Análise de cintilação por proximidade (SPA)".

- 15 Tampão de membranas e Tampão de Homogeneização.

Para serem executadas como descrito aqui, neste pedido de patente sob "Tampão de membranas e Tampão de Homogeneização" na "Análise de cintilação por proximidade (SPA)".

Preparação das membranas

- 20 Para serem executadas como descrito aqui, neste pedido de patente sob "Preparação das membranas" na "Análise de cintilação por proximidade (SPA)".

Tampões otimizados e soluções para o teste de compostos

- 25 Para serem executadas como descrito aqui, neste pedido de patente sob "Tampões otimizados e soluções para o teste de compostos" na "Análise de cintilação por proximidade (SPA)".

- 30 Para Eu-GTP: diluir a solução padrão de Eu-GTP para 100 nM em tampão HEPES/BSA antes de ser usado. Solução de lavagem: a solução e lavagem de 10 X GTP é diluída 1:10 com água destilada e resfriada sobre gelo.

Protocolo da análise de ligação Eu-GTP para compostos em teste

A análise de ligação de Eu-GTB é realizada em um primeiro vo-

lume de 100 µl de pratos de filtro Acro-Well. Os componentes da análise são adicionados no interior das cavidades na seguinte ordem:

- adicionar 40 µl de tampão de análise (2,5,X) a para cavidade (cavidades B2 até G12), Adicionar 5 µl de TECK (7,4 µM) a cavidades das
- 5 colunas 2 e 11 e a concentração final de TECK na análise é de 0,37 µM. Adicionar 5 µl de BSA a 0,1% às cavidades da coluna 12, que servem como o controle basal. Adicionar 5 µM de cada concentração de composto (20 vezes da concentração final em DMSO) em triplicata para as colunas de 3 a 11 (isto é, 3 cavidades por concentração). Adicionar 5 µl de DMSO a 20% dentro
- 10 das cavidades das colunas 2 e 12 que são os controles basais e estimulados respectivamente. A concentração final de DMSO em todas as cavidades é de 1% (v/v), Adicionar 50 µl de membranas (3 µg/por amostra) dentro de todas as cavidades e misturar um pouco a 800 rpm em um agitador de prato de microtitulação (MS1 microagitador). O prato é incubado durante 30
- 15 minutos com uma agitação lenta a 300 rpm em um agitador de prato orbital (MTS 2/4 agitador de microtitulador. Adicionar 10 µl de 100 nM Eu-GTP por cavidade para dar uma concentração final de 10 nM. O prato é incubado durante outros 30 minutos com agitação suave a 300 rpm no agitador de prato orbital. A reação é terminada através de filtragem a vacuo e a placa do filtro
- 20 é lavada duas vezes através de filtragem a vacuo com 300 µl de tampão de lavagem de GTP gelado por cavidade. O Eu-GTP retido no filtro é medido com um VICTOR²™ V Multilabel Counter (340 nm de excitação /615 nm de emissão, 0,4 ms retardo, 0,4 ms de janela) dentro de 30 minutos depois da etapa de lavagem.

25 Tabela A (Layout do prato)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Controle estimulado	Conc. 1	Conc. 2	Conc. 3	Conc. 4	Conc. 5	Conc. 6	Conc. 7	Conc. 8	Conc. 9	Conc. 10	Controle basal
A												
B	DMSO	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	DMSO
C	DMSO	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	DMSO
D	DMSO	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	Ompd 1	DMSO
E	DMSO	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	DMSO
F	DMSO	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	DMSO
G	DMSO	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	Ompd 2	DMSO
H												

Análise dos dados

O sinal de ligação principal Eu-GTP ocasionado através do estímulo do agonista (= a) é comparado à ligação basal (= b) e o resultado final

é calculado como uma percentagem sobre a ligação basal [percentagem sobre basal = $(a/b \times 100) - 100$].

A curva de resposta da dose para o percentual de estímulo da ligação basal calculado acima para cada composto de teste é ajustado com a utilização do programa Excel programa de adição Xlfit® (ID Business Solutions, Guilford, Surrey, UK) para a equação logística de 4 parâmetros I(Modelo m205):

$$y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$$

na qual x são os valores de concentração, y o percentual de estímulo acima da ligação basal que corresponde aos valores x.

Os parâmetros ajustados são:

A: platô do fundo da curva, B: platô do topo da curva; C: valor x no meio da curva (isto é, entre os platôs do topo e do fundo), D: fator de inclinação (também conhecido como o coeficiente Hill).

O IC_{50} para a análise é definido como o ponto mediano entre o controle do solvente que contem TECK e o controle do solvente sem o estímulo.

O valor Z' é calculado com somente a utilização dos dados de controle 6 valores basais e 6 valores de estimulação) para cada um dos experimentos. O Z' varia entre 0,56 4 0,79 nas análises.

Análise de mobilização de cálcio

a) O princípio da análise de mobilização de cálcio

Os receptores da quimiocina são receptores de sete transmembranas acopladas à proteína G α i sensíveis à toxina pertussis (PTX).

Uma quantidade de estudos tem demonstrado a ativação de vários trajetos de sinalização para a maioria das quimiocinas e em múltiplos tipos de células, incluindo a elevação da concentração citosólica de cálcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$). Este processo pode ser monitorado in vitro através da medição dos níveis de ($[Ca^{2+}]_i$) através da mobilização do cálcio intra celular nas células MOL T-4, como medido com a utilização de tecnologia FLIPR, é mostrado como sendo uma análise funcional útil para a monitoração da ativação do CCR9 pelo TECK.

b) Células e cultura de células

A linha MOOL T-4 da célula T da leucemia humana foi obtida da American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). As células MOL T-4 são cultivadas em meio RPMI-1640 que é suplementado com 10% FCS, 2 mM L-glutamina, 100 U/ml penicilina e 100 µg/ml estreptomicina à 37°C com 5% CO₂. A albumina do soro humano (HSA) é obtida da ZLB Behring (Viena, Áustria) como uma solução a 20%.

c) Protocolo de mobilização do cálcio

São preparadas as seguintes soluções:

- 10 • HPSS: 7,01 g NaCl, 0,4 g KCl, 0,2 g MgSO₄.7H₂O, 4,76 g HEPES, 2 g Glicose. H₂O (em 1 L)
- Tampão de trabalho (WB): 600 ml HPSS + 0,9 ml 1 M CaCl₂ + 12 ml 1 M HEPES.
- % BSA/WB: 60 ml WB + 0,06 g Albumina de Soro Bovino (BSA; Sigma A7906).
- 15 • Solução padrão de Probenicid: 356 mg Probenicid + 2,5 ml 1 N NaOH + 2,5 ml WB.
- Tampão de Probenicid: 350 ml WB + 3,5 ml Solução padrão de Probenicid
- 20 • Solução de Fluo-4: 50 µg Fluo-4, AM + 0,025 ml DMSO + 0,025 ml Pluronic F-127 (Invitrogen/Molecular Probes nº P3000MP; fornecidas como 20% em DMSO).
- Solução do corante: 105 ml de meio + 1,05ml de Solução padrão de Probenicid + 2,1 ml de 1 M HEPES + 0,21 ml de solução de Fluo-4.
- 25 • TECK: preparada em 0,1% BSA/WB

As células MOLT-4 são colhidas e carregadas com Fluo-4/éster de acetoximetil (Fluo-4/AM) de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen/Molecular Probes, Eugene, OR). Em resumo, as células são incubadas (1 X 10⁷ células por 3 ml) em solução de corante durante 60 minutos a 37°C e 5% de CO₂. Em seguida as células são lavadas duas vezes com tampão Probenicid e pipetadas dentro de pratos de análise de 96 cavidades (pratos de poliestireno preto de fundo transparente; Corning Costar nº 3606)

á 2×10^5 células e 0,075 ml por cavidade e em seguida centrifugados a 1200 revoluções por minuto durante de 3 a 4 minutos para distribuir de modo uniforme as células no fundo dos pratos. Os pratos são incubados durante 60 minutos no escuro em temperatura ambiente (TA) para permitir a desesterificação dos ésteres AM intra celulares. Os compostos em teste são primeiro dissolvidos em DMSO e 0,006 dessas soluções padrão de DMSO são diluídos em 0,194 ml de WB ($\pm$ HSA) antes da injeção dentro dos pratos das células (0,025 ml/cavidade). Depois de uma incubação durante 30 minutos no escuro em temperatura ambiente, a mobilização do Ca^{2+} intracelular é monitorada depois da injeção de TECK (para dar uma concentração efetiva próxima ao máximo de pelo menos EC_{80}) com a utilização de um instrumento FLIPR (Molecular Devices, Ismaning/Munich, Alemanha). As leituras da linha de base são coletadas (a intervalos de 3,5 segundos) durante 25 segundos antes da injeção de TECK (0,025 ml/cavidade) seguida por intervalos de 1 segundo durante os 80 segundos depois da injeção de TECK. As leituras de fluorescência são realizadas com a utilização de ajustes padrão, e todos os dados são normalizados com a utilização da fórmula

d) Cálculo

$$\text{Resposta de cálcio} = [\text{Fmax} - \text{Fmin}] / \text{Fmin}$$

na qual Fmax representa a resposta de fluorescência máxima e Fmin a resposta de fluorescência mínima, na linha de base da fluorescência. As curvas de resposta a dose com relação ao dados da resposta de cálcio são ajustadas com a utilização de programa de adição Excel XLfit® (ID Business Solutions, Guilford, Surrey, UK) com relação a equação logística de 4 parâmetros (Modelo 205) para a determinação dos valores de IC_{50} .

Os compostos da presente invenção exibem atividade em análises como as descritas aqui neste pedido de patente e um composto da presente invenção está propenso a exibir atividade terapêutica para o tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de CCR9.

Os distúrbios que são mediados pela atividade de CCR9 e que estão propensos a serem tratados com sucesso com um inibidor de CC9, incluem, por exemplo os distúrbios nos quais a atividade de CCR9 tem um

papel de causa ou de contribuição, tais como os distúrbios associados com a ligação de CCR9 ao CCL25, por exemplo, os distúrbios mediados pelo retorno dos leucócitos mediado pelo CCR9 em um paciente.

Os distúrbios na forma usada aqui, neste pedido de patente incluem as doenças.

Os distúrbios que estão propensos a serem mediados pela atividade de CCR9 incluem, por exemplo,

- distúrbios associados com inflamação

por exemplo incluindo distúrbios inflamatórios (crônicos), distúrbios relacionados com a inflamação dos brônquios, por exemplo incluindo bronquite, 10 cérvix, por exemplo cervicite, conjuntiva, por exemplo conjuntivite, esôfago, por exemplo esofagite, músculo cardíaco, por exemplo miocardite, reto, por exemplo proctite, esclerose, por exemplo esclerite, gengivas, envolvendo osso, inflamação pulmonar (alveolite), das vias aéreas, por exemplo asma, 15 tal como asma brônquica, síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS), distúrbios inflamatórios da pele tal como hipersensibilidade ao contato dermatite atópica; doenças fibróticas (por exemplo, fibrose pulmonar, encefalite, osteólise inflamatória,

- distúrbios associados com condições do sistema de imunização,

20 tais como distúrbios da auto-imunização, como por exemplo, incluindo a doença de Grave, doença de Hashimoto (tiroidite crônica), esclerose múltipla, artrite reumatóide, artrite, gota, osteoartrite, escleroderma, síndromes de lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, psoríase, doença inflamatória do intestino incluindo a doença de Crohn, colite, por exemplo, 25 colite ulcerativa sepsia, choque séptico, anemia hemolítica de auto-imunização (AHA) urticária provocada por auto-anticorpo, pênfigo, nefrite, glomerulonefrite, síndrome de Goodpasture, espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, polimiosite, dermatomiosite, toxidez mediada por citocina, toxidez de interleucina-2, alopecia areata, uveíte, lichen planus, penfigóide 30 buloso, miasthenia gravis, diabetes melito do tipo I, infertilidade mediada por imunização tal como insuficiência ovariana prematura, insuficiência poliglandular, hipotireoidismo, penphigus vulgaris, penphigus l-oliaceus, pênfigo para

- neoplásico, hepatite de auto-imunização incluindo aquela associada com o vírus da hepatite B (HBV) e hepatite do vírus C (HCV), doença de Addison, doença auto-imune da pele, tais como psoríase, dermatite herpetiforme, epidermolysis bullosa, dermatose vesicular IgA linear IgA bullous dermatosis,
- 5 epidermolysis bullosa adquirida, doença vesicular crônica da infância, anemia perniciosa, anemia hemolítica, vitiligo, síndromes auto-imune oligandulares do tipo I, tipo II e tipo III, Hipoparatiroidismo auto-imune, Hypophysitis auto-imune, Oophoritis auto imune, orchitis autoimune, pemphigoid gestationis, penfigóide cicatricial, crioglobulinemia essencial mista, púrpura trombocitopênica de imunização, síndrome de Goodpasture, neutropenia auto-imune,
- 10 síndrome mistênica de Eaton-Lambert, síndrome da "imobidade astrogrifose", encefalomielite, encefalomielite aguda disseminada, síndrome de Guillain-Barre, degeneração cerebelar, retinopatia, esclerose biliar primária, hepatite esclerosante colangite auto-imune, enteropatia sensível ao glúten, artrites reativas, polimiositis/dermatomyositis, mista do tecido conectivo, síndrome de Bechet, poliarteritis nodosa anguitis e granulomatoses alérgicas (doença de Churg-Strauss), síndrome da poliangiitis sobreposta (hipersensibilidade) vasculite, granulomatose de Wegener, arterite temporal doença de
- 15 Kawasaki, sarcoidose, criopatias, doença célica,
- 20 **- distúrbios associados com toxidez mediada pela citoquina,**
incluindo, por exemplo a toxidez da interleucina-2
- distúrbios associados com os ossos,**
incluindo, por exemplo a osteoporose, osteoartrite,
- distúrbios associados com o cérebro e os nervos.**
- 25 distúrbios neurodegenerativos, que incluem, por exemplo distúrbios do sistema nervoso central bem como distúrbios do sistema nervoso periférico como por exemplo distúrbios do sistema nervoso central (CNS) incluindo infecções nervosas centrais, lesões no cérebro, distúrbios cerebrovasculares e as suas conseqüências, mal de Parkinson, degeneração corticobasal, doença de neurônios motores, demência, incluindo ALS, esclerose múltipla,
- 30 distúrbios traumáticos, incluindo trauma e conseqüências inflamatórias do trauma, lesão traumática do cérebro, derrame cerebral, pós derrame cere-

- bral, lesão cerebral pós traumática, doença cerebrovascular de pequenos vasos, distúrbios da alimentação, outras demências como por exemplo, incluindo a doença de Alzheimer, demência vascular, demência com corpos Lewym, demência frontotemporal e Parkinsonismo ligado ao cromossomo
- 5 17, demências fronto temporais, incluindo a doença de Pick, paralisia nuclear progressiva, degeneração cortiço basal, doença de Huntington, degeneração talâmica, demência de Creutzfeld Jakob, demência de HIV, esquizofrenia com demência, psicose de Korsacoff, distúrbios relativos com a cognição, tais como dificuldade cognitiva suave, dificuldade de memória associada à idade, declínio cognitivo associado à idade, declínio cognitivo vascular,
- 10 distúrbios do déficit de atenção, distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção e distúrbios de memória em crianças com dificuldades de aprendizagem; condições associadas com os distúrbios do eixo hipotalâmico, pituitária, adrenal-neurônica, como por exemplo incluindo distúrbios de migração
- 15 neurônica, hipotonia (tônus muscular reduzido), fraqueza de músculos, câimbras, atraso no desenvolvimento (dificuldade de desenvolvimento físico ou mental), retardamento mental, insuficiência de crescimento, dificuldades de alimentação, linfídema, microcefalia, sintomas que afetam a cabeça e o cérebro, disfunção motora;
- 20 - **distúrbios associados com o olho,**
que incluem, por exemplo, uveorinite, vitreoretinopatia, doença da córnea, irite, iridociclite, cataratas, uveítes, retinopatia diabética, retinite pigmentosa, conjuntivite, queratite,
- **distúrbios associados com o trato gastrointestinal,** incluindo, por exemplo,
- 25 xemplo, colite, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, ulceração péptica, gastrite, esofagite,
- **doenças associadas com o coração e condições vasculares**
incluindo, por exemplo, doenças cardiovasculares, incluindo, por exemplo, insuficiência cardíaca, infarte cardíaco, hipertropia cardíaca, falha cardíaca,
- 30 por exemplo, incluindo todas as formas de falhas no bombeamento do coração, tais como alta emissão e baixa emissão, aguda e crônica, alta fuga ou baixa fuga, sistólica ou diastólica, independente da causa básica; infarte do miocárdio (MI), profilaxia do infarte do miocárdio (prevenção primária e se-

- cundária), tratamento agudo do infarte do miocárdio, prevenção das complicações; doenças cardíacas, doenças vasculares proliferativas, vasculitites, poliarterite nodosa, inflamação conseqüente de isquemia, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (derrame), doença vascular periférica, hipertensão pulmonar,
- 5 doenças isquêmicas, incluindo, por exemplo, isquemia do miocárdio, por exemplo, angina estável, angina instável, angina pectoris, bronquite; arritmias assintomáticas, tais como todas as formas de taquiarritmias atrial e ventricular, taquicardia atrial, tremor atrial, fibrilação atrial, taquicardia de reentrada
- 10 átrio-ventricular, síndrome de pré-excitação, taquicardia ventricular, tremor ventricular, fibrilação ventricular, formas de arritmias bradiocárdicas; arritmia, doença pulmonar obstrutiva crônica,
- hipertensão, tais como pressão sanguínea alta sistólica ou diastólica, por exemplo, hipertensão essetnial e secundária, incluindo, por exemplo, doenças
- 15 vasculares hipertensivas, tais como hipertensão arterial primária, bem como todos os tipos da secundária, renal, endócrina, neurogênica e outras; doenças vasculares periféricas, nas quais o fluxo arterial e/ou venoso é reduzido, resultando em um desequilíbrio entre o suprimento de sangue e a demanda de oxigênio pelo tecido, incluindo, por exemplo, arteriosclerose,
- 20 doença oclusiva arterial periférica crônica (PAOD), trombose e embolismo arterial agudos, doença vascular inflamatória, fenômeno de Raynaud e doenças venosas; arteriosclerose, uma doença na qual a parede do vaso é remodelada, incluindo, por exemplo, acumulação de células, tanto como em células musculares lisas e em células inflamatórias de monócitos/macrófagos, no revestimento interno da parede do vaso; hipotensão,
- 25 - **doenças associadas com o fígado e os rins.**
- incluindo, por exemplo, doenças renais, doenças nos rins, por exemplo, falha aguda do rim, doença renal aguda, doenças no fígado, por exemplo, cirrose, hepatite, falha do fígado, colestase, hepatite aguda/crônica, colangite esclerosante, cirrose biliar primária, glomerulonefrite aguda/crônica/intersticial,
- 30 doenças granulomatosas,
- **doenças associadas com condições do estômago ou pâncreas**
- incluindo, por exemplo, doenças estomacais, por exemplo, úlcera gástrica,

úlceras gastrintestinais, doenças pancreáticas, fadiga pancreática,

- doenças associadas com o trato respiratório e o pulmão,

incluindo, por exemplo, distúrbios pulmonares, doença pulmonar crônica, síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) em adulto, asma, bronquite asmática, bronquiectasia, distúrbios intersticiais difusos do pulmão, pneumoconiose, alveolite fibrosante, fibrose do pulmão,

- distúrbios associados com a pele e com condições do tecido conectivo,

incluindo, por exemplo, eczema, dermatite atópica, dermatite de contato, psoríase, acne, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, síndrome de Churg-Struass, queimaduras de sol, câncer de pele, cicatrização de ferimento, urticária, necrólise epidérmica tóxica,

- distúrbios associados com condições alérgicas,

por exemplo, incluindo hipersensibilidade do tipo retardada, conjuntivite alérgica, alergia a fármacos, rinite, rinite alérgica, vasculite, dermatite de contato;

- distúrbios associados com a angiogênese.

incluindo, por exemplo, capacidade insuficiente para recrutar suprimento de sangue, distúrbios caracterizados por angiogênese "modificada", angiogênese associada com tumor;

- distúrbios associados com câncer e proliferação excessiva de células,

incluindo, por exemplo condições pré-malignas, distúrbios da hiperproliferação, cânceres sejam primários ou metastáticos, câncer cervical ou metastático, câncer que se origina a partir de proliferação de células não controlada, tumores sólidos, tais como aqueles descritos no WO 02066019, incluindo câncer de células não pequenas do pulmão, câncer cervical, crescimento de tumor, linfoma, linfoma de células T ou de célula B, tumores benignos, distúrbios disproliferantes benignos, carcinoma renal, câncer do esôfago, câncer de estômago, carcinoma renal, câncer da bexiga urinária, câncer da mama, câncer do cólon, câncer de pulmão, melanoma, câncer nasofaríngeo, osteocarcinoma, câncer do ovário, câncer uterino, câncer da próstata, câncer de pele, leucemia, neovascularização de tumor, angiomas, distúrbios mielodisplásicos, capacidade de não responder a sinais normais de indução de mor-

te (imortalização), motilidade celular aumentada e capacidade invasiva, instabilidade genética, expressão desregulada de gene (câncer (neuro)endócrino (carcinóides), câncer do sangue, leucemias linfócitas, neuroblastomas, câncer de tecido mole, prevenção de metástase;

5 **- distúrbios associados com condições diabéticas,**

que incluem, por exemplo, diabetes (diabetes do tipo I e diabetes do tipo II), retinopatia diabética, diabetes dependentes de insulina, diabetes melito, diabetes gestacionais, hipossecreção de insulina, obesidade;

- distúrbios associados com endometriose e disfunções testiculares,

- 10 **- distúrbios associados com distúrbios infecciosos,** por exemplo, com condições infecciosas crônicas, incluindo, por exemplo, distúrbios bacterianos, otite media, doença de Lyme, tiroidite, distúrbios viróticos, distúrbios de parasitas, distúrbios fúngicos, malária, por exemplo, anemia da malária, septicemia, septicemia grave, choque séptico, por exemplo, choque séptico induzido por exotoxina, choque de infecção (séptico verdadeiro), choque séptico causado por bactérias Gram-negativas, doença inflamatória da pelve,
- 15 AIDS, enterite, pneumonia; meningite, encefalite, infecção filariosa linfática,

- distúrbios associados com a miasthenia gravis,

-distúrbios associados com nefrite,

- 20 incluindo, por exemplo, glomerulonefrite, nefrite intersticial, granulomatose de Weegener, fibrose;

- distúrbios associados com a dor,

- por exemplo, associados com distúrbios do sistema nervoso central, tais como a esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, ciática, síndrome de falha de cirurgia das costas, lesão traumática do cérebro, epilepsia, doença
- 25 de Parkinson, por derrame cerebral e lesões vasculares no cérebro e na medula espinhal (como por exemplo, infarto, hemorragia, malformação vascular);

- dor neuropática não central, como por exemplo incluindo aquela associada
- 30 com a dor da pós mastectomia, sensação e membro ausente, distrofia simpática reflexa (RDS), nevralgia radioculopatia trigeminal, dor pós cirúrgica, dor relacionada com HIV/AIDS, dor de câncer, neuropatias metabólicas (por

- exemplo, neuropatia diabética, neuropatia vasculítica secundária à doença do tecido conectivo) polineuropatia paraneoplásica associada, por exemplo, com o carcinoma do pulmão ou leucemia, ou linfoma ou carcinoma da próstata, cólon ou estômago, nevralgia do trigêmeo, nevralgias cranianas, e nevralgia pós herpética; dor associada com lesão de nervo periférico, dor central (isto é, devido a isquemia cerebral) e diversas dores crônicas, isto é, lumbago, dor nas costas (dor baixa nas costas), dor inflamatória ou reumática;
- dor de cabeça (por exemplo, nevralgia com aura, nevralgia sem aura, e outros distúrbios de nevralgia), dor de cabeça do tipo de tensão episódica ou crônica, dor de cabeça do tipo de tensão, dor de cabeça de aglomeração e hemicrania de paroxismo crônica;
- dor visceral tal como a pancreatite, cistite intestinal, dismenorréia, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, cólica biliar, cólica uretral, infarto do miocárdio e síndromes de dor da cavidade pélvica, como por exemplo, vulvodinia, orquialgia, síndrome uretral 15 e protatodinia,
- dor aguda, por exemplo, dor pós operatória e dor depois de trauma;
- distúrbios associados com distúrbios reumáticos**, incluindo, por exemplo, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, artrite psoriática, artropatias de cristal, gota, pseudogota, doença da deposição de pirofosfato de cálcio, síndromes de lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose, escleroderma, esclerose múltipla, aterosclerose, arteriosclerose, espondiloartropatias, esclerose sistêmica, artrite reativa, síndrome de Reiter, espondilite anquilosante, polimiosite,
- distúrbios associados com a sarcoidose**
- distúrbios associados com transplante**, incluindo, por exemplo, crise de rejeição de transplante e outros distúrbios que se seguem ao transplante, tais como rejeição de transplante (xeno) de órgão ou de tecido, por exemplo para o tratamento de receptores de por exemplo transplantes de coração, pulmão, combinado coração e pulmão, fígado, rim, pâncreas, pele, transplantes de córnea, doença do enxerto versus hospedeiro, tais como a que se segue ao transplante da medula óssea,

lesão de reperfusão isquêmica.

- controle da natalidade (através da inibição da ovulação)

Embora a inibição da ovulação não seja uma desordem, o controle da natalidade (através da inibição da ovulação) também é entendido como estando englobado pela definição de "Distúrbios que estão propensos a serem mediados pela atividade da CCR9", de acordo com a presente invenção.

Distúrbios que são prováveis de serem mediados por CCR9 incluem de preferência

- 10 - distúrbios da auto-imunização
- distúrbios inflamatórios
- distúrbios alérgicos
- distúrbios em seguida a transplante
- câncer
- 15 de mais preferência distúrbios da auto-imunização, distúrbios inflamatórios, distúrbios seguidos de transplantes;
- tais como
- doenças célicas, alergia a alimentos, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino (IBD), doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase, dermatite
- 20 atópica, asma, doenças fibróticas, doenças que se seguem ao transplante, rejeição de GVH, câncer, leucemia, (leucemia linfática aguda), tumores sólidos, carcinóides, tinoma, carcinoma tímico,
- de preferência IBD, tais como a doença de Crohn, colite ulcerativa,, incluindo, por exemplo a proctite ulcerativa.
- 25 Em outro aspecto a presente invenção proporciona
- um composto da presente invenção para ser usado como um composto farmacêutico
- o uso de um composto da presente invenção como um composto farmacêutico,
- 30 - o uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento,
- por exemplo, para ao tratamento de distúrbios mediados através da ativida-

de de CCR9;

por exemplo, um composto da presente invenção para o tratamento de distúrbios mediados pela atividade de CCR9, tais como distúrbios associados com a interrupção da ligação de CCR9 a CCL25, tais como distúrbios mediados pelo retorno de leucócitos ao local de origem mediado por CCR em um paciente,

para o tratamento de distúrbios mediados pela atividade de CCR9.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento da doença inflamatória do intestino.

Para uso farmacêutico um ou mais compostos da presente invenção podem ser usados, por exemplo, em uma combinação com dois ou mais compostos da presente invenção, de preferência é usado um composto da presente invenção.

Um composto da presente invenção pode ser usado como um composto farmacêutico na forma de uma composição farmacêutica.

Em outro aspecto a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção em associação com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, como por exemplo, um veículo e/ou diluente apropriado, incluindo por exemplo, enchimentos, aglutinantes, desintegrantes, condicionadores de fluxo, lubrificantes, açúcares ou adoçantes, fragrâncias, conservantes, estabilizadores, agentes de umidificação e/ou emulsificantes, solubilizantes, sais para a regulação da pressão osmótica e/ou tampões.

Em outro aspecto a presente invenção proporciona

- uma composição farmacêutica da presente invenção para ser usada no tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de CCR9,
- o uso de uma composição farmacêutica da presente invenção para o tratamento de distúrbios que são mediados através da atividade de CCR9;
- o uso de uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção para o tratamento da doença inflamatória do intestino,
- o uso de uma composição farmacêutica que compreende um composto da

presente invenção para o tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de CCR9.

O tratamento de distúrbios (doenças) na forma usada aqui, neste pedido de patente inclui a profilaxia (prevenção).

5 Para esse tratamento, a dosagem apropriada irá variar, por certo, dependendo de, por exemplo, a natureza química e os dados farmacêuticos de um composto da presente invenção usado, do paciente individual, do modo de administração e da natureza e da gravidade das condições que estão sendo tratadas. No entanto, em geral, para resultados satisfatórios em
10 mamíferos de grande porte, por exemplo, seres humanos, uma dosagem diária indicada inclui uma faixa de
- a partir de cerca de 0,0001 g até cerca de 1,5 g, tal como 0,001 g até 1,5 g,
- a partir de cerca de 0,001 mg/kg em peso corporal até cerca de 20 mg/kg de peso corporal, tal como 0,01 mg/kg em peso corporal até 20 mg/kg em
15 peso corporal,
de um composto da presente invenção,
administrado, por exemplo em doses divididas de até quatro vezes por dia.

Um composto da presente invenção pode ser administrado para mamíferos de grande porte, por exemplo, seres humanos, através de modos
20 de administração similares do que os usados de modo convencional com outros mediadores da atividade de CCR9, como por exemplo, inibidores de baixo peso molecular.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de CCR9,
25 incluindo, por exemplo distúrbios como os especificados acima, cujo tratamento compreende a administração a um paciente que esteja necessitando desse tratamento de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção, por exemplo, na forma de uma composição farmacêutica.

30 Em outro aspecto a presente invenção proporciona
- um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento,
- o uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um me-

dicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento de distúrbios, que são mediados pela atividade de CCR9.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para o tratamento da doença inflamatória do intestino, cujo tratamento compreende a administração a um paciente que esteja necessitando desse tratamento de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção, por exemplo, na forma de uma composição farmacêutica.

Um composto da presente invenção pode ser administrado através de qualquer via convencional, por exemplo, de forma enteral, incluindo, por exemplo, nasal bucal, retal, administração oral; de forma parenteral incluindo por exemplo, intravenosa, intra-arterial, intramuscular, intracardiaca, subcutânea, intra-óssea, infusão, transdérmica (difusão através da pele intacta), transmucosa (difusão através de uma membrana mucosa), administração por inalação; topicamente, incluindo por exemplo, a administração epicutânea, intranasal, administração intratecal; intraperitoneal (infusão ou injeção no interior da cavidade peritoneal); epidural (peridural) (injeção ou infusão no interior do espaço da dura mater); intratecal (injeção ou infusão no interior do fluido cérebro espinhal); intravítrea (administração através do olho) ou através de dispositivos médicos, por exemplo, para o suprimento local, como por exemplo, stents, por exemplo, na forma de comprimidos revestidos ou não revestidos, cápsulas, soluções (injetáveis), soluções para infusão, soluções sólidas, suspensões, dispersões, dispersões sólidas, como por exemplo na forma de ampolas, frascos pequenos, na forma de cremes, géis, pastas, pó para inalação, espumas, tinturas, batons, gotas, pulverizados, ou na forma de supositórios.

Para uso tópico, que inclui, por exemplo, a administração ao olho, podem ser obtidos resultados satisfatórios com a administração local de 0,5 a 10%, tal como uma concentração 1 a 3% da substância ativa várias vezes ao dia, como por exemplo de 2 a 5 vezes ao dia.

Um composto da presente invenção pode ser administrado na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, como por exemplo, um sal de adição ácido ou sal de metal, ou na forma livre; opcionalmente na forma de

um solvato. Um composto da presente invenção na forma de um sal exibe a mesma ordem de atividade como a de um composto da presente invenção na forma livre; opcionalmente na forma de um solvato.

5 Um composto da presente invenção pode ser usado para qualquer método ou uso como os descritos aqui, neste pedido de patente, de forma isolada ou em combinação com uma ou mais, pelo menos uma, outra substância de fármaco.

Em outro aspecto a presente invenção proporciona

- 10 - Uma combinação de um composto da presente invenção com pelo menos uma segunda substância de um fármaco;
- Uma combinação farmacêutica que compreende um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de um fármaco;
- 15 - Uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de um fármaco e um ou mais excipiente ou (excipiente) excipientes farmacêuticamente aceitável (aceitáveis);
- Um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de um fármaco, na forma, por exemplo, de uma combinação ou composição farmacêutica, para uso em qualquer um dos métodos
- 20 como, por exemplo, definidos aqui.
- Uma combinação, uma combinação farmacêutica ou uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de um fármaco para uso como um produto
- 25 farmacêutico;
- O uso como um produto farmacêutico de um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de um fármaco, na forma, por exemplo, de uma combinação ou composição farmacêutica;
- 30 - O uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para ser usado em combinação com pelo menos uma segunda substância de um fármaco, por exemplo, para qualquer tratamento terapêuti-

co como indicado aqui, neste pedido de patente;

- Um método para o tratamento de distúrbios mediados pela atividade de CCR9 em um sujeito que esteja necessitando desse tratamento, que compreende a co-administração, concomitantemente ou em seqüência de uma
5 quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de um fármaco, por exemplo, na forma de uma combinação ou composição farmacêutica.
- Um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de um fármaco, por exemplo, na forma de uma combinação ou composição farmacêutica, para ser usado na preparação de um
10 medicamento para uso nos distúrbios mediados pela atividade de CCR9.

As combinações incluem combinações fixas, nas quais um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de um fármaco estão na mesma formulação, kits, nos são providos quais um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de um
15 fármaco em formulações separadas na mesma embalagem, por exemplo, com instruções para a co-administração; e combinações livres nas quais um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de um fármaco estão embalados separadamente, porém são fornecidas instruções para a administração concomitante ou em seqüência dos mesmos.
20

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona:

- Uma embalagem farmacêutica que compreende uma primeira substância de um fármaco que é um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de um fármaco, além de instruções para a administração combinada;
25
- Uma embalagem farmacêutica que compreende um composto da presente invenção além de instruções para a administração combinada com pelo menos uma segunda substância de um fármaco;
- Uma embalagem farmacêutica que compreende pelo menos uma segunda
30 substância de um fármaco além de instruções para a administração combinada com um composto da presente invenção.

O tratamento com as combinações de acordo com a presente

invenção pode prover melhoras quando comparados com o tratamento único.

Em outro aspecto a presente invenção proporciona:

- 5 - Uma combinação farmacêutica que compreende uma quantidade de um composto da presente invenção e uma quantidade de uma segunda substância de um fármaco, em que as quantidades são apropriadas para a produção de um efeito terapêutico sinérgico;
- 10 - Um método para melhorar a utilidade terapêutica do composto da presente invenção que compreende a co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção e uma segunda substância de um fármaco;
- 15 - Um método para melhorar a utilidade terapêutica de uma segunda substância de um fármaco que compreende a co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção e uma segunda substância de um fármaco.

Uma combinação da presente invenção e uma segunda substância de um fármaco como um parceiro da combinação pode ser administrada através de qualquer via convencional, por exemplo como mostradas
20 acima com relação a um composto da presente invenção. Um segundo fármaco pode ser administrado em dosagens como apropriadas, por exemplo, em faixas de dosagem que sejam similares às aquelas usadas com relação ao tratamento unitário, ou, por exemplo, no caso de sinergia, mesmo abaixo das faixas de dosagem convencionais.

25 As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser fabricadas de acordo, por exemplo, de forma análoga a um método convencional, por exemplo, através de processos de misturação, granulação, revestimento, dissolução ou liofilização. As formas de unidade de dosagem podem conter, por exemplo, a partir de cerca de 0,1 mg até cerca de 1500 mg, tal como 1 mg até cerca de 1000 mg.
30

As composições farmacêuticas que compreendem uma combinação da presente invenção e as composições farmacêuticas que compre-

endem um segundo fármaco como descrito aqui, neste pedido de patente, podem ser providas como apropriado, por exemplo, de acordo com forma análoga a um método convencional, ou como descrito aqui, neste pedido de patente com relação a uma composição farmacêutica da presente invenção.

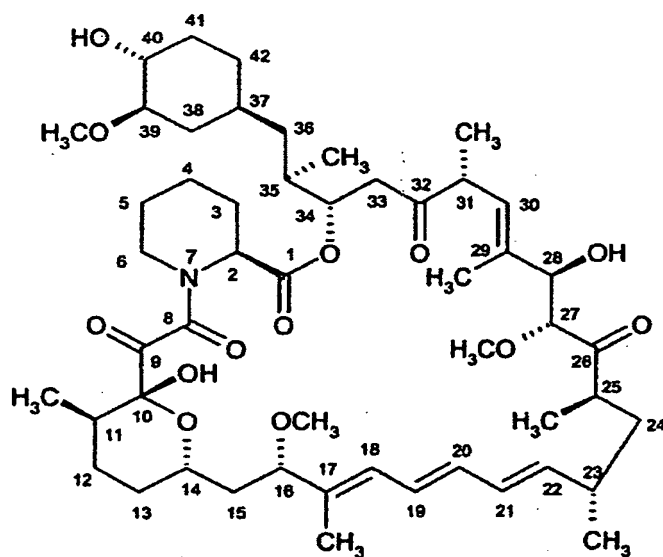
5 Através da expressão "segunda substância de um fármaco" é significado um fármaco quimioterapêutico, especialmente qualquer agente quimioterapêutico, que não um agente da presente invenção.

 Por exemplo, uma segunda substância de um fármaco, na forma usada aqui, neste pedido de patente, inclui:

- 10 - outros inibidores de CCR9 do que o composto da presente invenção, incluindo, por exemplo, anticorpos e compostos de baixo peso molecular,
- fármacos antiinflamatórios e/ou fármacos de imunomodulação,
- fármacos anti-alérgicos
- fármacos anticâncer
15 - fármacos anestésicos
- fármacos antidiarréicos.

 Para o tratamento IBD, a expressão "segunda substância de fármaco" é destinada a incluir um fármaco antiinflamatório e/ou de imuno modulação, incluindo, por exemplo, um fármaco que seja ativo na prevenção
20 ou no tratamento de IBD e/ou que seja ativo no tratamento das manifestações de IBD, como por exemplo, os sintomas de IBD, tais como fármacos anestésicos ou um fármaco antidiarréico.

 Os fármacos antiinflamatório e/ou de imuno modulação que estão propensos a ser úteis, em combinação com um composto da presente
25 invenção incluem, por exemplo,
- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade de mTOR, incluindo a rapamicina da fórmula



e os derivados da rapamicina, que incluem, por exemplo, derivados da 40-O-alkila-rapamicina, tal como os derivados 40-O-hidroxi-alkila-rapamicina, tal como 40-O-(2-hidróxi)-etil-rapamicina (everolimus),

- 5 derivados da 32-deoxo-rapamicina e 32-hidróxi-rapamicina, tal como 32-deoxorapamicina, derivados da rapamicina 16-O-substituída tal como 16-pent-2-inilóxi-32-deoxorapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32 (S ou R) -diidro-rapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32(S ou R)-diidro-40-O-(2-hidroxi-2-etil)-rapamicina,
- 10 derivados da rapamicina que são acilados no grupo de oxigênio na posição 40, por exemplo 40-[3-hidróxi-2-(hidróxi-metil)-2-metilpropanoato]-rapamicina (também conhecida como CCI779), derivados da rapamicina que são substituídos na posição 40 por heterocíclica, por exemplo 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (também conhecido como
- 15 ABT578), os assim chamados de rapalogs, por exemplo como descritos no WO 9802441, WO 0114387 e WO 0364383, tal como o AP23573, e os compostos descritos sob o nome de TAFA-93, AP23464, AP23675, AP23841 e biolimus (por exemplo biolimus A9).
- mediadores, por exemplo, inibidores, da calcineurina, por exemplo ciclosporina A, FK 506;
- 20 - ascomicinas que tenham propriedades imunossupressoras, por exemplo

ABT-281, ASM981;

- corticosteróides; ciclofosfamida; azatiopreno; leflunomida; mizoribina;

- ácido ou sal do ácido micofenólico; por exemplo, micofenolato de sódio, mofetil;

5 - 15-deoxispergualina ou um homólogo, análogo ou derivado imunossupresor do mesmo;

- mediadores, por exemplo, inibidores, da atividade bcr-abl da tirosina quinase;

- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade do receptor c-kit da tirosina quinase;

10 - mediadores, por exemplo, inibidores, da atividade do receptor da tirosina quinase PDGF, por exemplo, Gleevec (imatinib);

- mediadores, por exemplo, inibidores, atividade do p38 MAP quinase,

- mediadores, por exemplo, inibidores, da atividade do receptor VEGF da

15 tirosina quinase,

- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de PKC atividade, por exemplo como descritos nas WO 02/38561 ou WO 03/82859, por exemplo o composto dos exemplos 56 ou 70;

- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade da JAK3 quinase, por

20 exemplo N-benzil-3,4-diidróxi-benzilideno-cianoacetamida α -ciano-(3,4-diidróxi)-N-benzilcinamamida (Tirfostin AG 490), prodigiosin 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxilfenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxilfenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-

25 P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrila, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo monocitrato (também chamado de CP-690,550), ou um composto como descrito na WO 2004052359 ou WO2005066156;

30 - mediadores, por exemplo, agonistas ou moduladores da atividade do receptor S1P, por exemplo FTY720 opcionalmente fosforilado ou um análogo do mesmo, por exemplo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-

- propanodiol opcionalmente fosforilado ou o ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo;
- anticorpos monoclonais imuno supressores, por exemplo, anticorpos monoclonais com relação aos receptores de leucócitos, por exemplo, os receptores Blis/BAFF, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86, receptor IL-12, receptor IL-17, receptor IL-23 receptor ou os ligantes dos mesmos;
 - outros compostos imunomoduladores, por exemplo uma molécula recombinante de ligação que tenha pelo menos uma parte do domínio extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma, por exemplo uma pelo menos parte extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma ligada a uma sequência de proteína não -CTLA4, por exemplo CTLA4Ig (por exemplo, designada como ATCC 68629) ou um mutante do mesmo, por exemplo LEA29I;
 - mediadores, por exemplo inibidores de atividades de moléculas de adesão, por exemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ou -3, antagonistas de VCAM-4, ou antagonistas de VLA-4,
 - mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de MIF atividade,
 - agentes de 5-aminossalicilato (5-ASA), tal como sulfasalazina, Azulfidina®, Asacol®, Dipentum®, Pentasa®, Rowasa®, Canasa®, Colazal®, por exemplo, fármacos que contenham mesalamina; como por exemplo mesalazina em combinação com heparina;
 - mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de TNF-alfa, por exemplo incluindo anticorpos que se ligam ao TNF-alfa, por exemplo infliximab (Remicade®), talidomida, lenalidomida,
 - óxido nítrico que libera fármacos não esteróides antiinflamatórios (NSAIDs), por exemplo incluindo fármacos COX inibindo fármacos doadores de NO (CINOD);
 - fosfordiesterase, por exemplo, mediadores, tal como inibidores da atividade de PDE4B,
 - mediadores, por exemplo inibidores, da atividade da caspase,
 - mediadores, por exemplo, agonistas, do receptor GPBAR1 acoplado a pro-

teína G;

- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade da ceramida quinase atividade,
- fármacos "multifuncionais antiinflamatórios" (MFAIDs), por exemplo inibidores da fosfolipase citosólica A2 (cPLA2), tal como inibidores da fosfolipase A2 ancorados na membrana ligados aos glicosaminoglicanos;
- antibióticos, tal como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, tetraciclina, sulfonamidas, tais como sulfadiazina, sulfisoxazol; sulfonas, tais como dapsona; pleuromutilinas, fluorquinolonas, por exemplo, metronidazol, quinolonas tal como ciprofloxacina; levofloxacina; probióticos bactérias comensais, por exemplo *Lactobacillus*, *Lactobacillus reuteri*;
- fármacos antivirais, tais como ribavirina, vidarabina, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, fosfato de oseltamivir, famciclovir, atazanavir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina.

Fármacos antiinflamatórios que são prováveis de serem úteis em combinação com um composto da presente invenção incluem, por exemplo, os agentes antiinflamatórios não esteróides (os NSAID) tais como os derivados do ácido propiônico (alminoprofen, benoxaprofen, ácido bucloxico, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, cetoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, piroprofen, pranoprofen, suprofen, ácido tioprofênico, e tioxaprofen), derivados do ácido acético (indometacina, acetaminofen, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclozico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin, e zomepirac), derivados do ácido fenâmico (ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico e ácido tolfenâmico), derivados do ácido bifenilcarboxílico (diflunisal e flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam e tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) e as pirazolonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); inibidores da ciclooxigenase-2 (COX- 2) tais como celecoxib; inibidores da fosfodiesterase do tipo IV (PDE-IV); antagonistas dos receptores da quimiocina, especialmente CCR1,

CCR2, e CCR3; agentes de abaixamento do colesterol tais como os inibidores HMG-CoA da redutase (lovastatina, simvastatina e pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, e outras estatinas), seqüestrantes (colestiramina e colestipol), ácido nicotínico, derivados do ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato e benzaefibrato), e probucol; agentes anticolinérgicos tais como antagonistas muscarínicos (brometo de ipratrópio); outros compostos tais como teofilina, sulfasalazina e aminossalicilatos, por exemplo o ácido 5-amino salicílico, e pró-fármacos do mesmo, anti-reumáticos.

Os fármacos antialérgicos que aos prováveis de serem úteis em combinação com um composto da presente invenção incluem, por exemplo os anti-histamínicos (antagonistas da histamina H1), como por exemplo, bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, e antiasmáticos não esteróides tais como agonistas $\beta 2$ (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, salmeterol e pirbuterol), teofilina, cromolina de sódio, atropina, brometo de ipratrópio, antagonistas de leucotrieno (zafirlucast, montelukast, pranlucast, iralucast, pobilucast, SCB-106,203), inibidores da biossíntese do leucotrieno (zileuton, BAI-1005); broncodilatadores, antiasmáticos (estabilizadores de células mastócitos).

Os fármacos anticâncer que são prováveis de serem úteis como um parceiro da combinação com um composto da presente invenção, incluem,

- i. um esteróide, por exemplo a prednisona.
- ii. um inibidor da adenosina quinase; que atinge, diminui e inibe a nucleobase, nucleotídeo e os metabolismos dos ácidos nucléicos, tais como a 5-iodotubercidin, que é também conhecido como 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina, 5-iodo-7- β -D-ribofuranosil.
- iii. um adjuvante; que aumenta a ligação 5-FU-TS bem como um composto como leucovorin, levamisol.

iv. um antagonista do córtex adrenal; que atinge, diminui ou inibe a atividade do córtex adrenal e troca o metabolismo periférico dos corticosteróides, que resulta em uma diminuição dos 17-hidróxi corticosteróides, tal como mitotana.

5 v. um inibidor do trajeto AKT; tal como um composto que atinge, diminui ou inibe o Akt, também conhecido como proteína quinase B (PKB), tal como deguelin, que é também conhecido como 3H-bis[1]benzopirano[3,4-b:6',5'-e]piran-7(7aH)-ona, 13,13a-diidro-9,10-dimetóxi-3,3-dimetil-, (7aS, 13aS); e triciribina, que é também conhecido como 1,4,5,6,8-
10 pentaazaacenaftilen-3-amina, 1,5-diidro-5-metil-1-β-D-ribofuranosil.

vi. um agente de alquilação; que ocasiona uma alquilação do DNA e resulta no rompimento das moléculas do DNA bem como a reticulação dos filamentos gêmeos, interferindo desse modo com a replicação do DNA e a transcrição do RNA, tal como as mostardas de nitrogênio, por exemplo clorambucil, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, estramustina (Emcit®); nitrosueras, tal como carmustina, fotemustina, lomustina, estreptozocina (estreptozotocina, STZ, Zanosar®), BCNU; Gliadel; dacarbazina, mecloretamina, por exemplo na forma de um cloridrato, procarbazona, por exemplo na forma de um cloridrato, tiotepa, temozolomida (TEMO-
15 DAR®), mitomicina, altretamina, bussulfan, estramustina, uramustina. A ciclofosfamida pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo, sob a marca comercial de CICLOSTIN®; e ifosfamida como HOLOXAN®.

vii. um inibidor da angiogênese, que atinge, diminui ou inibe a
25 produção de novos vasos sanguíneos, por exemplo, que atinge a metionina aminopeptidase-2 (MetAP-2), macrófagos inflamatórios proteína-1 (MIP-1alfa), CCL5, TGF-beta, lipoxigenase, ciclooxigenase, e topoisomerase, ou que atinge indiretamente os p21, p53, CDK2 e a síntese do colágeno, por exemplo incluindo a fumagilin, que é conhecida como o ácido 2,4,6,8-decatetraenodióico, mono[(3R,4S,5S,6R)-5-metóxi-4-[(2R,3R)-2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2.5]oct-6-il] éster, (2E,4E,6E,8E)- (9CI);
30 shikonina, que é também conhecida como 1,4-naftalenodiona, 5,8-diidróxi-2-

[(1R)-1-hidróxi-4-metil-3-pentenil]- (9CI); tranilast, que é também conhecida como ácido 2-[[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-1-oxo-2-propenil]amino] benzóico, ácido ursólico; suramina; bengamida ou um derivado do mesmo, talidomida, TNP-470.

5 viii. um antiandrogênio; que bloqueia a ação dos andrógenos de origem adrenal e testicular que estimula o crescimento de tecido prostático normal e maligno, tal como nilutamida; bicalutamida (CASODEX®), que pode ser formulada, por exemplo, como descrito na U.S. 4.636.505.

10 ix. um antiestrogênio ; que antagoniza o efeito dos estrógenos no nível do receptor do estrógeno, por exemplo incluindo um inibidor da aromatase, que inibe a produção do estrógeno, isto é, a conversão dos substratos androstenodiona e testosterona para estrona e estradiol, respectivamente, incluindo, por exemplo atamestano, exemestano, formestano, aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetozonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, letrozol, toremifeno; bicalutamida; flutamida; tamoxifeno, citrato de tamoxifeno; tamoxifeno; fulvestrant; raloxifeno, cloridrato de raloxifeno. O tamoxifeno pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, NOLVADEX®; e o cloridrato de raloxifeno é comercializado como EVISTA®. O fulvestrant pode ser formulado como descrito na U.S. 4.659.516 e é comercializado como FASLO-
20 DEX®.

 x. um agente anti-hipercalcemia; que é usado para o tratamento da hipercalcemia, tal como o hidrato do nitrato de gálio (III) e pamidronato de dissódio.

25 xi. um antimetabólito; que inibe ou interrompe a síntese DNA resultando na morte da célula tal como os ácidos fólicos, ou, por exemplo, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed; purinas, por exemplo 6-mercaptopurina, cladribina, clofarabina; fludarabina, tioguanina (tioguanina), 6-tioguanina, pentostatin (deoxicoformicina); citarabina; flexuridina; fluoruracil; 5-fluoruracil (5-FU), floxuridina (5-FUdR), capecitabina; gemcitabina; cloridrato de gemcitabina; hidroxiuréia (por exemplo Hidrea®); agentes de desmetilação do DNA, tais como 5-azacitidina e decitabina; edatrexato. A
30

capecitabina e a gemcitabina podem ser administradas, por exemplo, na forma comercializada, tal como XELODA® e GEMZAR®.

xii. um agente de indução da apoptose; que induz uma série normal de eventos em uma célula que leva a morte da mesma, por exemplo induzindo de forma seletiva, por exemplo, o inibidor de mamíferos ligado a X da proteína da apoptose XIAP, ou por exemplo a regulação para baixo de BCL-xL; tal como o etanol, 2-[[3-(2,3-diclorofenóxi)propil]amino]; ácido gambóico; embelina, que é também conhecido como 2,5-ciclohexadieno-1,4-diona, 2,5-diidrôxi-3-undecil- (9CI); trióxido de arsênico.

xiii. um inibidor de aurora quinase; que atinge, diminui ou inibe estágios finais do ciclo da célula a partir do ponto de controle G2/M durante todo o trajeto até o ponto de controle mitótico checkpoint e a mitose final; tal como binucleína 2, que é também conhecida como, N'-[1-(3-cloro-4-fluorfenil)-4-ciano-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetil- metanimidamida (9CI).

xiv. um inibidor da Tirosina Quinase de Bruton (BTK); que atinge, diminui ou inibe o desenvolvimento da célula B humana e murina; tal como o ácido terréico.

xv. um inibidor da calcineurina; que atinge, diminui ou inibe o trajeto de ativação das células T, tal como a cipermetrina, que é também conhecida como o 3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetil-,ciano(3-fenoxifenil)metil éster do ácido ciclopropano carboxílico,; deltametrina, que é também conhecida como o 3-(2,2-dibromoetenil)-2,2-dimetil-(S)-ciano(3-fenoxifenil)metil éster do ácido ciclopropano carboxílico, (1R,3R); fenvalerato, que é também conhecido como o 4-cloro- α -(1-metiletil)-,ciano(3-fenoxifenil)metil éster do ácido benzeno acético; e Tirfostin 8; porém excluindo a ciclosporina ou FK506.

xvi. um inibidor da CaM quinase II; que atinge, diminui ou inibe as CaM quinases; constituindo uma família de enzimas estruturalmente relacionadas que inclui a fosforilase quinase, miosin quinase de cadeia leve, e as CaM quinases I-IV; tal como o 4-[(2S)-2-[(5-isoquinolinilsulfonil)metilamino]-3-oxo-3-(4-fenil-1-piperazinil)propil]fenil éster do ácido 5-isoquinolína sulfônico, (9CI); N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-

(2-hidroxietil)-4-metóxi benzeno sulfonamida.

xvii. um inibidor da CD45 tirosina fosfatase; que atinge, diminui ou inibe os resíduos reguladores pTir desfosforilantes sobre as quinases da proteína-tirosina da família Src, que auxilia no tratamento de uma variedade de distúrbios inflamatórios e de imunização, tais como o ácido [[2-(4-bromofenóxi)-5-nitrofenil]hidroximetil] fosfônico.

xviii. um inibidor da CDC25 fosfatase; que atinge, diminui ou inibe as quinases expressas em excesso, desfosforiladas dependentes da ciclina em tumores tais como, 2,3-bis[(2-hidroxietil)tio] 1,4-naftalenodiona

xix. um inibidor da CK quinase; que atinge, diminui ou inibe a expressão exagerada da proteína anti apoptótica Bcl-2; tal como debromohimenialdisina. Os alvos de um inibidor da CK quinase são CHK1 e/ou CHK2.

xx. um agente de controle para a regulação da genisteína, olomucina e/ou tirfostinas; tal como a daidzeína, que é também conhecido como 7-hidróxi-3-(4-hidroxifenil) 4H-1-benzopirano-4-ona; Iso-Olomoucina, e Tirfostin 1.

xxi. um inibidor da ciclooxigenase; incluindo, por exemplo, inibidores de Cox-2; que atinge, diminui ou inibe a enzima Cox-2 (ciclooxigenase-2); tal como 1-(4-clorobenzoil)-5-metóxi-2-metil-N-(2-feniletil) 1H-indol-3-acetamida; ácido 5-alquila substituída 2-arilamino fenil acético e derivados, por exemplo celecoxib (CELEBREX®), rofecoxib (VIOXX®), etoricoxib, valdecoxib; ou um ácido 5-alquil-2-arilamino fenil acético, por exemplo, o ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoranilino)fenil acético, lumiracoxib; e celecoxib.

xxii. um inibidor da cRAF quinase; que atinge, diminui ou inibe a regulação para cima da E-selectina e a adesão vascular da molécula-1 induzida por TNF; tal como 3-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzilideno)-5-iodo-1,3-diídroindol-2-ona; e benzamida, 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]. As Raf quinases atuam em um papel importante como quinases de regulação de sinal extracelular na diferenciação, proliferação, e apoptose de células. Um alvo de um inibidor de uma cRAF quinase inclui, porém não está limitado a RAF1.

xxiii. um inibidor de quinase dependente de ciclina; que atinge, diminui ou inibe a quinase dependente da ciclina atuando em um papel na regulação do ciclo das células de mamíferos; tal como N9-isopropil-olomoucina; olomoucina; purvalanol B, que é também conhecido como o ácido 2-cloro-4-[[2-[[[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-9-(1-metiletil)-9H-purin-6-il]amino]- benzóico (9CI); roscovitina; indirubina, que é também conhecido como, 3-(1,3-diidro-3-oxo-2H-indol-2-ilideno)-1,3-diidro- 2H-indol-2-ona (9CI); kenpaulona, que é também conhecido como 9-bromo-7,12-diidro- (9CI) indol[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-ona; purvalanol A, que também é conhecido como 2-[[6-[(3-clorofenil)amino]-9-(1-metiletil)-9H-purin-2-il]amino]-3-metil-, 1-Butanol (2R)- (9CI); indirubin-3'-monooxima. A progressão do ciclo da célula é regulada por uma série de eventos em sequência que incluem a ativação e a inativação subsequente das quinases dependentes da ciclina (Cdks) e das ciclinas. As Cdks são um grupo de quinases serina/treonina que formam complexos heterodiméricos através da ligação as suas subunidades de regulação, as ciclinas. Os exemplos de alvos de um inibidor da quinase dependente de ciclina incluem, porém não estão limitados a, CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3beta, e ERK.

xxiv. um inibidor da cisteína protease; que atinge, diminui ou inibe a cisteína protease que tem um papel vital na troca e na apoptose de células de mamíferos; tal como N-[(1S)-3-flúor-2-oxo-1-(2-feniletil)propil]amino]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil] 4-morfolinacarboxamida.

xxv. um intercalador de DNA; que se liga ao DNA e inibe a síntese de proteínas de DNA, RNA; tal como plicamicina dactinomicina.

xxvi. um rompedor de filamento de DNA filamento b; que ocasiona a cisão de um filamento de DNA e resulta na inibição as síntese do DNA, inibição da síntese do RNA e de proteína; tal como bleomicina.

xxvii. um inibidor da E3 Ligase; que atinge, diminui ou inibe a E3 ligase que inibe a transferência de cadeia de ubiquitina para proteínas, marcando as mesmas para a degradação do proteossoma; tal como N-((3,3,3-trifluor-2-trifluormetil)propionil)sulfanilamida.

xxviii. um hormônio endócrino; que através da atuação princi-

palmente sobre a glândula pituitária ocasiona a supressão de hormônios em homens o efeito líquido sendo uma redução da testosterona à níveis de em mulheres, ambas as sínteses ovarianas de estrógeno e andrógeno sendo inibida; tal como leuprolide; megestrol, acetato de megestrol.

5 xxix. compostos que atingem, diminuem ou inibem a atividade da família do fator de crescimento epidérmico do receptor das tirosina quinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ou heterodímeros), tal como compostos, proteínas ou anticorpos que inibem os membros da família do receptor da tirosina quinase EGF, por exemplo o receptor EGF, ErbB1, 10 ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou se liga ao EGF ou a ligantes relacionados com o EGF, e são especificamente aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genericamente e especificamente descritos na WO 97/02266, por exemplo o composto do exemplo 39, EP 0564409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0566226, EP 0787722, EP 0837063, U.S. 5.747.498, WO 15 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 e, especialmente, WO 96/30347, por exemplo, um composto conhecido como a CP 358774, WO 96/33980, por exemplo, um composto conhecido como ZD 1839; e WO 95/03283, por exemplo, um composto conhecido como ZM105180, incluindo, por exemplo o inibidor de tirosina quinase de ação dupla (ErbB1 e ErbB2) 20 lapatinib (GSK572016), por exemplo, o ditosilato de lapatinib; panituzumab, trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab, iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3, derivados de 7H-pirrol-[2,3-d]pirimidina que estão, por exemplo, descritos na WO 03/013541, erlotinib, gefitinib. o erlotinib pode ser administrado na forma co- 25 mo ele é comercializado, por exemplo TARCEVA®, e o gefitinib como IRESSA®, os anticorpos monoclonais humanos contra o fator de crescimento da epiderme incluindo o ABX-EGFR.

xxx. um inibidor da tirosina quinase EGFR, PDGFR; tal como os inibidores da EGFR quinase incluindo tirfostin 23, tirfostin 25, tirfostin 47, 30 tirfostin 51 e tirfostin AG 825; 2-ciano-3-(3,4-diídroxifenil)-N-fenil-(2-propenamida (2E); tirfostin Ag 1478; lavendustin A; α -[(3,5-diclorofenil)metileno]- 3-piridinoacetoneitrila, (α Z); um exemplo de um inibidor

da tirosina quinase EGFR, PDGFR tirosina inclui, por exemplo, a tirfostin 46. Um inibidor da PDGFR tirosina quinase inclui a tirfostin 46. Os alvos de um inibidor da EGFR quinase incluem a guanilil ciclase (GC-C) HER2, EGFR, PTK e a tubulina.

5 xxxi. um inibidor da farnesiltransferase; que atinge, diminui ou inibe a proteína Ras; tal como o ácido a-hidroxfarnesil fosfônico; 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-amino-3-mercaptopropil]amino]-3-metilpentil]óxi]-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-4-(metilsulfonil)-1-metiletil éster ácido butanóico, (2S); manumicina A; L-744,832 ou DK8G557, tipifarnib (R115777), SC66336 (lo-
10 nafarnib), BMS-214662,

xxxii. um inibidor de uma Flk-1 quinase; que atinge, diminui ou inibe a atividade da Flk-1 tirosina quinase; tal como 2-ciano-3-[4-hidróxi-3,5-bis(1-metiletil)fenil]-N-(3-fenilpropil)-2-propenamida (2E). Um alvo de um inibidor da Flk-1 quinase inclui, porém não está limitado a, KDR.

15 xxxiii. um inibidor de uma Glicogen sintase quinase-3 (GSK3); que atinge, diminui ou inibe glicogen sintase quinase-3 (GSK3); tal como indirubin-3'-monooxíma. Glicogen Sintase Quinase-3 (GSK-3; proteína tau quinase I), uma proteína quinase de serina treonina altamente conservada expressa de forma ubíqua, está envolvida nas cascatas de transdução de
20 sinal de processos celulares múltiplos, a qual é uma proteína quinase que tem se mostrado como estando envolvida na regulação de um conjunto diverso de funções celulares, que incluem a síntese de proteína, proliferação de células, diferenciação de células, montagem, e desmontagem de microtúbulos e apoptose.

25 xxxiv. Um inibidor da uma histona deacetilase (HDAC); que inibe a histona deacetilase e que possui uma atividade de antiproliferação; tal como os compostos descritos na WO 02/22577, especialmente N-hidróxi-3-[4-[[[(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida e N-hidróxi-3-[4-[[[(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-

30 propenamida e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; ácido ácido suberoilanolida hidroxâmico (SAHA); piridina-3-ilmetil éster de ácido [4-(2-amino-fenilcarbamoil)-benzil]-carbâmico e derivados do mesmo; ácido

butírico, piroxamida, tricostatin A, oxamflatina, apicidina, depsipeptido; depu-
decina; trapoxin, toxina HC, que também é conhecida como ciclo[L-alanil-D-
alanil-(α S,2S)- α -amino- η -oxooxiraneoctanoil-D-prolil] (9CI); fenilbutirato de
sódio, ácido suberoil bis-hidroxâmico; Tricostatina A, BMS-27275, piroxami-
da, FR-901228, ácido valpróico.

xxxv. um inibidor de HSP90; que atinge, diminui ou inibe a ativi-
dade intrínseca de ATPase de HSP90; degrada, atinge, diminui ou inibe as
proteínas clientes HSP90 através do trajeto da ubiquitina proteossoma. Os
compostos que atingem, diminuem ou inibem a atividade intrínseca ATPase
de HSP90 são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que ini-
bem a atividade ATPase de HSP90, por exemplo, 17-
demetoxigeldanamicina 17-alilamino, (17AAG), um derivado da geldanamicina;
outros compostos relacionados com a geldanamicina; inibidores de radi-
cicol e HDAC. Outros exemplos de um inibidor de HSP90 incluem as 17-
demetóxi-17-(2-propenilamino) geldanamicina. Os alvos potenciais indiretos
de um inibidor de HSP90 incluem FLT3, BCR-ABL, CHK1, CIP3A5*3 e/ou
NQ01*2. Nilotinib é um exemplo de um inibidor BCR-ABL tirosina quinase.

xxxvi. Um inibidor da I-kappa B-alfa quinase (IKK); que atinge,
diminui ou inibe a NF-kappaB, tal como 2-propenonitrila, 3-[(4-
metilfenil)sulfonil]-(2E).

xxxvii. Um inibidor de um receptor de insulina de tirosina quina-
se; que modula as atividades da fosfatidilinositol 3-quinase, uma proteína
associada ao microtúbulo, e S6 quinases; tal como o ácido hidroxil-2-
naftalenilmetil fosfônico, LY294002.

xxxviii. Um inibidor ao terminal c-Jun N da quinase (JNK) quina-
se; que atinge, diminui ou inibe a Jun N-terminal quinase; tal como pirazolan-
trona e/ou o galato de epigallocatequina. A quinase do terminal Jun N (JNK),
uma proteína quinase direcionada à serina, está envolvida na fosforilação e
na ativação de c-Jun e ATF2 e atua em um papel significativo no metabolis-
mo, crescimento, diferenciação de células e apoptose. Um alvo para um ini-
bidor da JNK quinase inclui, porém não está limitado ao, DNMT.

xxxix um agente de ligação com microtúbulo; que atua através

do rompimento da rede microtubular que é essencial para a função celular mitótica e de interfase; tal como os alcalóides vinca, por exemplo, vinblastina, sulfato de vinblastina; vincristina, sulfato de vincristina; vindesina; vinorelbina; taxanos, tal como os taxanos, por exemplo, docetaxel; paclitaxel; 5 discodermolidas; cocicina, epotilonas e derivados dos mesmos, por exemplo epotilona B ou um derivado da mesma. O paclitaxel é comercializado como TAXOL®; docetaxel como TAXOTERE®; sulfato de vinblastina como VINBLASTIN R.P®; e o sulfato de vincristina como FARMISTIN®. Também estão incluídas as formas genéricas do paclitaxel bem como as várias formas 10 de dosagem do paclitaxel. As formas genéricas do paclitaxel incluem, porém não estão limitadas ao, cloridrato de betaxolol. As diversas formas de dosagem do paclitaxel incluem, porém não estão limitadas a, nanopartículas de albumina de paclitaxel comercializado como ABRAXANE®, ONXOL®, CITOTAX®. A discodermolida pode ser obtida, por exemplo, como descrito na 15 U.S. 5.010.099. Também estão incluídos os derivados da Epotolina que estão descritos nas U.S.6.194.181, WO 98/0121, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 e WO 00/31247. São de preferência especial a Epotolina A e/ou B.

xl. Um inibidor de uma proteína quinase ativada por mitógeno 20 (MAP); que atinge, diminui ou inibe a proteína ativada por mitógeno, tal como, N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-(2-hidroxietil)-4-metóxi benzenossulfonamida. Uma proteína quinase ativada por mitógeno (MAP) quinases são um grupo de quinases de proteínas serina/treonina que são ativadas em resposta a uma variedade de estímulos extracelulares e 25 medeia o sinal de transdução a partir da superfície da célula para o núcleo. Elas regulam muitos fenômenos fisiológicos e patológicos, que incluem a inflamação, morte apoptótica de células, transformação oncogênica, invasão de célula de tumor e metástase.

xli. Um inibidor de MDM2; que atinge, diminui ou inibe a interação 30 de MDM2 e o supressor de tumor p53; tal como 4'-boranil-calcona trans-4-iodo.

xl.ii. Um inibidor de MEK; que atinge, diminui ou inibe a atividade

da quinase da MAP quinase MEK; tal como sorafenib, por exemplo Nexavar® (tosilato de sorafenib), bis[amino[2-aminofenil]tio]metileno] butanedinitrila. Um alvo para um inibidor de MEK inclui porém não está limitado a ERK. Um alvo indireto de um inibidor de MEK inclui porém não está limitado a ciclina D1.

xlili: Um inibidor de uma matriz de metaloproteinase (MMP); que atinge, diminui ou inibe uma classe de enzimas protease que catalisam de forma seletiva a hidrólise das ligações de polipeptídeo incluindo as enzimas MMP-2 e MMP-9 que estão envolvidas na promoção da perda de estrutura de tecido em torno de tumores e que facilita o crescimento dos tumores, angiogênese, e metástase, tal como actinonina, que também é conhecido como, N-4-hidróxi-N1-[(1S)-1-[[[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-2-metilpropil]-2-pentil-butanodiamida, (2R)-(9CI); galato de epigallocatecina; inibidores de colágeno peptidomimético e não peptidomimético; derivados da tetraciclina, por exemplo, o inibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat; e os seus análogos biodisponíveis por via oral marimastat, prinomastat, metastat, neovastat, tanomastat, TAA211, BMS-279251, BAY 12-9566, MMI270B ou AAJ996. Um alvo de um inibidor de MMP inclui, porém não está limitado a, polipeptídeo deformilase.

xliv. um inibidor de NGFR tirosina-quinase; que atinge, diminui ou inibe o fator de crescimento de nervo dependente da fosforilação da p140^{c-trk} tirosina; tal como tirfostin AG 879. Os alvos de um inibidor da NGFR tirosina-quinase incluem, porém não estão limitados a, HER2, FLK1, FAK, TrkA, e/ou TrkC. Um alvo indireto inibe a expressão de RAF1.

xliv. um inibidor da p38 MAP quinase, incluindo um inibidor da SAPK2/p38 quinase; que atinge, diminui ou inibe p38-MAPK, que é um membro da família MAPK, tal como, 4-[4-(4-fluorfenil)-5-(4-piridinil)-1H-imidazol-2-il] fenol. Um exemplo de um inibidor da SAPK2/p38 quinase inibidor inclui, porém não está limitado a, benzamida, 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]. Um membro da família MAPK de uma serina/treonina quinase ativada pela fosforilação de resíduos de tirosina e de treonina. Esta quinase é fosforilada

e ativada através de muitos estresses celulares e estímulos inflamatórios, considerados como estando envolvida na regulação de respostas celulares importantes tais como a apoptose e reações inflamatórias.

xlvi. Um inibidor da p56 tirosina quinase; que atinge, diminui ou
 5 inibe a p56 tirosina quinase, que é uma enzima que é uma tirosina quinase específica linfóide da família src importante para o desenvolvimento e a ativação das células T; tal como damnacantal, que também é conhecido como 2-antracenocarboxaldeído,9,10-diidro-3-hidróxi-1-metóxi-9,10-dioxo, Tirfostin
 46. Um alvo para um inibidor da p56 tirosina quinase inclui, porém não está
 10 limitado a Lck. O Lck está associado com os domínios citoplásmicos de CD4, CD8 e a cadeia beta do receptor IL-2, e é considerado como estando envolvido nas etapas iniciais da ativação de células T mediada por TCR.

xlvii. Um inibidor de uma PDGFR tirosina quinase; alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade do receptor C-kit receptor das tirosina qui-
 15 nases (parte da família PDGFR), alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade da família do receptor c-Kit da tirosina quinase, inibindo especialmente o receptor c-Kit. Os exemplos de alvos para um inibidor de uma PDGFR tirosina quinase incluem porém não estão limitados a PDGFR, FLT3 e/ou c-KIT; tal como tirfostina AG 1296; tirfostina 9; 2-amino-4-(1H-indol-5-il) 1,3-
 20 butadieno-1,1,3-tricarbonitrila; derivados de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imatinib, IRESSA®. O PDGF atua em um papel central na geração da proliferação, chemotaxis, e sobrevivência de células em células normais bem como em vários estados de doença tais como câncer, aterosclerose, e doença fibrótica. A família de PDGF é composta por isoformas diméricas
 25 (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, e PDGF-DD), que exercem os seus efeitos celulares através da ligação diferencial a dois receptores das tirosina quinases. Os PDGFR- α e PDGFR- β tem massas moleculares de ~ 170 e 180 kDa, respectivamente.

xlviii. Um inibidor de uma 3-quinase fosfatidilinositol; que atinge,
 30 diminui ou inibe a PI 3-quinase; tal como wortmanina, que também é conhecido como 11-(acetilóxi)-1,6b,7,8,9a,10,11,11b-octaídrido-1-(metóximetil)-9a,11b-dimetil-, 3H-Furo[4,3,2-de]indeno[4,5-h]-2-benzopiran-3,6,9-triona

(1S,6bR,9aS,11R,11bR)- (9CI); 8-fenil-2-(morfolin-4-il)-cromen-4-ona; quercetina, diídrato de quercetina. A atividade da PI 3-quinase tem se mostrado aumentando em resposta a uma quantidade de estímulos de fatores hormonais e de crescimento, incluindo insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento do tipo da insulina, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de colônia e fator de crescimento de hepatócito, e tem sido implicado em processos relacionados com o crescimento e a transformação celular. Um exemplo de um alvo de um inibidor da fosfatidilinositol 3-quinase inclui porém não está limitado a Pi3K.

10 xlix. Um inibidor da fosfatase; que atinge, diminui ou inibe a fosfatase; tal como o ácido cantarídico; cantaridina; e N-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-L- α -glutamil-(E) L-leucinaamida. As fosfatases removem o grupo fosforil e restauram a proteína para o seu estado original desforforilado. Por esse motivo, o ciclo de fosforilação - desfosforilação pode
15 ser considerado como um interruptor "on-off" molecular.

I. Agente de platina; que contém platina e inibe a síntese do DNA através da formação de interfilamento e da reticulação interfilamento das moléculas de DNA; tal como carboplatina; cisplatina; oxaliplatina; cisplatinumo satraplatina e agentes de platina tais como ZD0473, BBR3464. A carboplatina pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo CARBOPLAT®; e a oxaliplatina como ELOXATIN®.

20 li. Um inibidor de uma proteína fosfatase, incluindo um inibidor de PP1 e PP2 e um inibidor da tirosina fosfatase; que atinge, diminui ou inibe a proteína fosfatase. Os exemplos de um inibidor de PP1 e PP2A inclui o
25 ácido cantarídico ácido e/ou a cantaridina. Os exemplos de um inibidor de uma tirosina fosfatase incluem porém não estão limitados a, oxalato de L-P-bromotetramisola; 4-hidróxi-5-(hidroximetil)-3-(1-oxohexadecil)-2(5H)-furanona, (5R); e o ácido benzil fosfônico.

A expressão "um inibidor de PP1 ou PP2", na forma usada aqui,
30 neste pedido de patente refere-se a um composto que atinge, diminui ou inibe as proteínas fosfatases Ser/Thr. As fosfatases do tipo I, que incluem PP1, podem ser inibidas através de duas proteínas estáveis ao calor conhecidas

como o Inibidor-1 (I-1) e Inibidor-2 (I-2). Elas de preferência desfosforilam uma subunidade da fosforilase quinase. As fosfatases do tipo II são subdivididas em classes de fosfatases espontaneamente ativas (PP2A), dependentes de CA^{2+} (PP2B), e dependentes de Mg^{2+} (PP2C).

5 A expressão "inibidor da tirosina fosfatase", na forma usada aqui, neste pedido de patente, refere-se a compostos que atingem, diminuem ou inibem a tirosina fosfatase. A proteína tirosina fosfatases (PTPs) são adições relativamente recentes a família das fosfatases. Elas removem os grupos de fosfato dos resíduos de proteínas fosforilados da tirosina. As PTPs
10 exibem características estruturais diversas e atuam em papéis importantes na regulação da proliferação, diferenciação de células, adesão e motilidade de células, e na função cito esquelética. Os exemplos de alvos de um inibidor de uma tirosina fosfatase incluem porém não estão limitados a fosfatase alcalina (ALP), heparanase, PTPase, e/ou acidofosfatase prostática.

15 lil. Um inibidor de uma PKC e um inibidor de uma PKC delta quinase: A expressão "um inibidor de PKC", na forma usada aqui, neste pedido de patente, refere-se a um composto que atinge, diminui ou inibe a proteína quinase C bem como as isozimas da mesma. A proteína quinase C (PKC), uma enzima ubíqua, dependente de fosfolipídio, está envolvida no sinal de
20 transdução associado com a proliferação, diferenciação e apoptose de células. Os exemplos de um alvo de um inibidor de PKC incluem porém não estão limitados a, MAPK e/ou NF-kappaB. Os exemplos de um inibidor de PKC incluem, porém não estão limitados a, 3-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-3-il]-4-(1H-indol-3-il) 1-H-pirrólo-2,5-diona; bisindolilmaleimida IX; esfingosina, que é conhecida como 2-amino-, (2S,3R,4E)- 4-octadeceno-1,3-diol
25 (9CI); estaurosporina, que é conhecida como 9,13-Epóxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrólo[3,4-j][1,7]benzodiazonina-1-ona, derivados da estaurosporina tal como descritos na EP 0296110, por exemplo, midostaurin;
30 2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metóxi-9-metil-11-(metilamino)-, (9S,10R,11R,13R)- (9CI); tirfostin 51; e hipericina, que também é conhecida como 1,3,4,6,8,13-hexahidróxi-10,11-dimetil-, fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona estereoisômero (6CI,7CI,8CI,9CI), UCN-01, safin-

gol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; Imofosina ; RO 318220 e RO 320432; GO 6976 ; Isis 3521; LY333531/LY379196. A expressão "um inibidor da PKC delta quinase", na forma usada aqui, neste pedido de patente, refere-se a um composto que atinge, diminui ou inibe as delta isozimas da PKC. A delta isozima é uma PKC isozima convencional e é Ca^{2+} -dependente. Um exemplo de um inibidor de PKC delta quinase, inclui porém não está limitado a, Rottlerin, que também é conhecido como 1-[6-[(3-acetil-2,4,6-trihidróxi-5-metilfenil)metil]-5,7-diidróxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirran-8-il]-3-fenil-, 2-Propen-1-ona (2E)- (9CI).

10 lili. Um inibidor da síntese da poliamina; que atinge, diminui ou inibe as poliaminas espermidina; tal como DMFO, que também é conhecido como (-)-2-difluormetilornitina; N1, N12-dietilspermina 4HCl. As poliaminas espermidinas e a espermina são de vital importância com relação a proliferação de células, embora o mecanismo preciso de ação das mesmas não seja claro. As células de tumor têm uma homeostase alterada de poliamina refletida através da atividade aumentada das enzimas biossintéticas e elevados conjuntos de poliamina.

20 liv. Um inibidor de proteossoma; que atinge, diminui ou inibe a proteossoma, tal como aclacinaomicina A; gliotoxina; PS-341; MLN 341; bortezomib; velcade. Exemplos de alvos de um inibidor de proteossoma incluem, porém não estão limitados a, O(2)(-)-gerando oxidase NADPH, NF-kappaB, e/ou farnesiltransferase, geraniltransferase I.

25 liv. Um inibidor de uma PTP1B; que atinge, diminui ou inibe PTP1B, um inibidor de uma proteína tirosina quinase; tal como, N-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-L- α -glutamil-L-leucinaamida, (E).

 lvi. Um inibidor de uma proteína tirosina quinase que inclui um inibidor de tirosina quinase da família SRC; um inibidor de Syk tirosina quinase; e um inibidor de JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina quinase.

30 A expressão "um inibidor de proteína tirosina quinase", na forma usada aqui, neste pedido de patente, refere-se a um composto que atinge, diminui ou inibe as proteínas tirosina quinases. As proteínas tirosina quinases (PTKs) atuam em um papel chave na regulação da proliferação, diferen-

ciação, metabolismo, migração, e sobrevivência das células. Elas são classificadas como as PTKs receptoras e as PTKs não receptoras. As PTKs receptoras contêm uma única cadeia de polipeptídio com um segmento de transmembrana. A extremidade extracelular desse segmento contém um

5 domínio de ligação ao ligante de alta afinidade, enquanto que a extremidade citoplásmica compreende o núcleo catalítico e as seqüências reguladoras. Os exemplos de alvos de um inibidor da tirosina quinase inibidor, porém não estão limitados a, ERK1, ERK2, tirosina quinase de Bruton (Btk), JAK2, ERK

10 $\frac{1}{2}$, PDGFR, e/ou FLT3. Os exemplos de alvos indiretos incluem, porém não estão limitados a, TNF α , NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1, e/ou E-selectina. Os exemplos de um inibidor da tirosina quinase incluem, porém não estão limitados a, tirfostin AG 126; tirfostin Ag 1288; tirfostin Ag 1295; geldanamicina, e genisteína.

As tirosina quinases não receptoras incluem membros das famílias Src, Tec, JAK, Fes, Abl, FAK, Csk, e Syk. Eles estão localizados no citoplasma bem como no núcleo. Eles exibem regulação distinta da quinase, fosforilação e função do substrato. A desregulação dessas quinases também tem sido ligadas a muitas doenças humanas.

15

A expressão "um inibidor da família SRC da tirosina quinase", na forma usada aqui, neste pedido de patente, refere-se a um composto que atinge, diminui ou inibe a SRC. Os exemplos de um inibidor da família SRC da tirosina quinase incluem, porém não estão limitados a, PP1, que também é conhecido como 1-(1,1-dimetiletil)-3-(1-naftalenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9CI); e PP2, que também é conhecido como 3-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9CI).

20

25

A expressão "um inibidor de uma Syk tirosina quinase", na forma usada aqui, neste pedido de patente, refere-se a um composto que atinge, diminui ou inibe a Syk. Os exemplos de alvos para um inibidor de uma Syk tirosina quinase incluem porém não estão limitados a, Syk, STAT3, e/ou

30 STAT5. Um exemplo de um inibidor de uma Syk tirosina quinase inclui, porém não está limitado a, piceatanol, que também é conhecido como 4-[(1E)-2-(3,5-diídroxifenil)etenil]-1,2-benzenodiol (9CI).

A expressão "um inibidor de Janus (JAK-2 e/ou JAK-3) tirosina quinase", na forma usada aqui, neste pedido de patente, refere-se a um composto que atinge, diminui ou inibe a janus tirosina quinase. O inibidor da Janus tirosina quinase são mostrados como agentes antileucêmicos com propriedades antitrombóticas, antialérgicas e de imunossupressão. Os alvos de um inibidor de JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina quinase incluem, porém não estão limitados a, JAK2, JAK3, STAT3. Um alvo indireto de um inibidor de uma JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina quinase inclui, porém não está limitado a CDK2. Os exemplos de um inibidor de um JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina quinase incluem, porém não estão limitados a Tirfostin AG 490; e 2-naftil vinil cetona.

Compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade dos membros da família c-Abl e os produtos da sua fusão de genes, incluem, por exemplo, inclui PD180970 ; AG957; ou NSC 680410.

lvii. Um retinóide; que atinge, diminui ou inibe os receptores dependentes de retinóide; tais como isotretinoína, tretinoína, alitretinoína, bexaroteno.

lviii. Um inibidor do alongamento de uma RNA polimerase II; que atinge, diminui ou inibe a p70S6 quinase nuclear e citosólica em células CO células; atinge, diminui ou inibe a transcrição da RNA polimerase II, que pode ser dependente da caseína quinase II; e atinge, diminui ou inibe a quebra da vesícula germinal em oócitos bovinos; tal como 5,6-dicloro-1-beta-D-ribofuranosilbenzimidazol.

lvix. Um inibidor da serina/treonina quinase; que inibe as serina/treonina quinases; tal como 2-aminopurina. Um exemplo de um alvo de um inibidor de serina/treonina quinase inclui, porém não está limitado a, ds-RNA-dependente proteína quinase (PKR). Os exemplos de alvos indiretos de um inibidor de serina/treonina quinase incluem, porém não estão limitados a, MCP-1, NF-kappaB, eIF2alfa, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, eritropoietina, e/ou CYP1A1.

lx. Um inibidor da biossíntese de um esterol; que inibe a biossíntese de esteróis tais como o colesterol; tal como terbinadina. Os exemplos de alvos para um inibidor da biossíntese de esterol incluem, porém não es-

tão limitados a, esqualeno epoxidase, e CIP2D6.

lxi. Um inibidor da topoisomerase; que inclui um inibidor da topoisomerase I e um inibidor da topoisomerase II. Os exemplos de um inibidor da topoisomerase I incluem, porém não estão limitados a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecano e os análogos dos mesmos, 9-nitrocampotecina e o conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148 (composto A1 na WO 99/17804); 10-hidroxicampotecina por exemplo o sal de acetato; idarrubicina, por exemplo o cloridrato; irinotecan, por exemplo o cloridrato; etoposide; teniposide; topotecan, cloridrato de topotecan; doxorubicina; epirubicina, cloridrato de epirubicina; mitoxantrona, mitoxantrona, por exemplo o cloridrato; daunorrubicina, cloridrato de daunorrubicina, valrubicina, dasatinib (BMS-354825). O Irinotecan pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca comercial CAMPTOSAR®. Topotecan pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a marca comercial de HICAMTIN®. A expressão "inibidor da topoisomerase II", na forma usada aqui, neste pedido de patente, inclui, porém não está limitado as antraciclinas, tal como a doxorubicina, que inclui a formulação lipossômica, por exemplo, CAELIX®, daunorrubicina, que inclui a formulação lipossômica, por exemplo, DAUNOSOME®, epirubicina, idarrubicina e nemorrubicina; as antraquinonas mitoxantrona e losoxantrona; e as podofilotoxinas etoposídeo e teniposídeo. O Etoposídeo é comercializado como ETOPOPHOS®; o teniposídeo como VM 26-BRISTOL®; doxorubicina como ADRIBLASTIN® ou ADRIAMYCIN®; epirubicina como FARMORUBICIN® idarrubicina como ZAVEDOS®; e a mitoxantrona como NOVANTRON®.

lxii. O inibidor de VEGFR tirosina quinase; que atinge, diminui e/ou inibe os fatores de crescimento angiogênico conhecidos e as citoquinas implicadas na modulação da angiogênese normal ou patológica. A família VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) e os seus receptores da tirosina quinases correspondentes [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR), e VEGFR-3 (Flt-4)] atuam em um papel superior e indispensável na regulação das múltiplas facetas dos processos angiogênicos e linfagiogênicos. Um e-

- xemplo de um inibidor de uma VEGFR tirosina quinase inclui 3-(4-dimetilaminobenzilidenil)-2-indolinona. Os compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade da VEGFR são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem o receptor VEGF da tirosina quinase, inibem
- 5 um receptor VEGF ou se ligam a VEGF, e são especificamente aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genericamente e especificamente descritos na WO 98/35958, por exemplo, 1- (4- cloroanilino)-4- (4-piridilmetil) ftalazina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo o succinato, ou na WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509,
- 10 WO 98/11223, WO 00/27819 e EP 0769947; por exemplo aqueles como descritos por M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, bi F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996, bi Z. Zhu et al in Cancer Res. 58,1998,3209-3214, e por J. Mordenti et al in Toxicologic Patology, Vol. 27, no. 1, pp 14 - 21, 1999; na WO 00/37502
- 15 e WO 94/0202; Angiostatina, descrita por M. S. O'Reilly et al, Celulas 79,1994,315 - 328; Endostatina descrita por M. S. O'Reilly et al, Celulas 88,1997,277 - 285; amidas do ácido antranílico; ZD4190; ZD6474 (vandetanib); SU5416; SU6668; anticorpos anti-VEGF ou receptor dos anticorpos anti-VEGF, por exemplo RhuMab (bevacizumab). Por anticorpo são significados os anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos formados a partir de pelo menos 2 anticorpos intactos e fragmentos de anticorpos contanto que eles exibam a atividade biológica
- 20 desejada, um exemplo de um inibidor de VEGF-R2 inclui, por exemplo, o axitinib,
- 25 Ixi. Um agonista de uma gonadorelina , tal como abarelix, goserelina, acetato de goserelina,
- Ixiv. Um composto que induz os processos de diferenciação de células, tais como o ácido retinóico, alfa-, gama- ou 8- tocoferol ou alfa-, gama- ou 8-tocotrienol.
- 30 I xv. um bisfosfonato, por exemplo que inclui os ácidos etridrônico, clodrônico, tiludrônico, pamidrônico, alendrônico, ibandrônico, risedrônico e zoledrônico.

lxvi. um inibidor da heparanase que impede a degradação do sulfato de heparano, por exemplo PI-88,

lxvii. Um modificador de resposta biológica, de preferência uma alimfocina ou interferons, por exemplo, interferon alfa,

5 lxviii. Um inibidor de telomerase, por exemplo, telomestatina,

lix. mediadores, tais como inibidores da catecol-O-metiltransferase, por exemplo entacapona,

lxx: ispinasib, perimetrexed (Alimta®), sunitinib (SU11248), dietilstilbestrol (DES), BMS224818 (LEA29Y),

10 lxxi: somatostatina ou um análogo da somatostatina, tal como octreotide (Sandostatin® ou Sandostatin LAR®).

lxxii. Antagonista do receptor do hormônio do crescimento, tal como pegvisomant, filgrastim ou pegfilgrastim, ou interferon alfa:

15 lxxiii. Anticorpos monoclonais, por exemplo, úteis para o tratamento da leucemia (AML), tal como o alemtuzumab (Campath®), rituximab /Rituxan®), gemtuzumab, (ozogamicina, Miltotarg®), epratuzumab.

lxxiv. altretamina, amsacrina, asparaginase (Elspar®), denileucina diftotox, masoprocol, pegaspargase.

20 lxxv. Um inibidor da fosfodiesterase, por exemplo anagrelida (A-grilin®, Xagrid®).

lxxvi. Uma vacina contra o cancer, tal como MDX-1379.

O tratamento do câncer com um composto da presente invenção, opcionalmente em combinação com um fármaco anticâncer, tal como os indicados aqui, neste pedido de patente, pode estar associado com a radioterapia. O tratamento do câncer com um composto da presente invenção, 25 opcionalmente em combinação com um fármaco anticâncer pode ser um tratamento de segunda linha, como por exemplo, em seguida ao tratamento com outro fármaco anticâncer ou outra terapia anticâncer.

30 Os anestésicos que são prováveis de serem úteis como um parceiro da combinação com um composto da presente invenção, incluem, por exemplo, etanol, bupivacaína, cloroprocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, procaína, ropivacaína, tetracaína, desflurano, isoflurano, ceta-

mina, propofol, sevoflurano, codeína, fentanil, hidromorfona, marcaína, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, remifentanil, sufentanil, butorfanol, nalbufina, tramadol, benzocaína, dibucaína, cloreto de etila, xilocaína, e fenazopiridina.

5 As substâncias de fármacos antidiarréicos que são prováveis de serem úteis como um parceiro de combinação com um agente ou um agente IBD da presente invenção, incluem, por exemplo, difenoxilato, loperamida, codeína.

Se um composto da presente invenção for administrado em
10 combinação com outras substâncias de fármacos, as dosagens da segunda substância de fármaco co-administrada irá variar, dependendo do tipo do co-fármaco empregado, do fármaco específico empregado, da condição que está sendo tratada, como no caso de um composto da presente invenção. Em geral as dosagens similares do que aquelas providas pelo segundo su-
15 pridor do fármaco podem ser apropriadas.

Os nomes químicos dos compostos da presente invenção como indicados aqui, neste pedido de patente são copiados da ISIS, versão 2,5 (AutoNom 2000 Name). Os nomes químicos das segundas substâncias de fármacos e outras substâncias podem ser derivados a partir da Internet, por
20 exemplo, através de programas de busca tais como o SCI FINDER.

Nos exemplos que se seguem todas as temperaturas são em ° Celsius

As seguintes abreviaturas são usadas:

	EtAc	acetato de etila
25	RT	temperatura ambiente

Exemplo

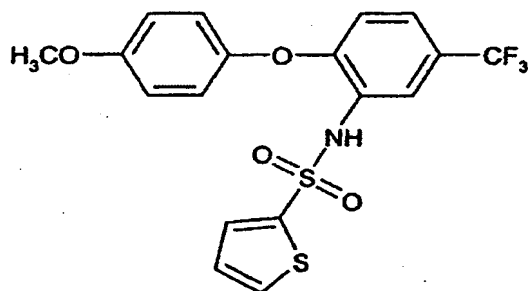
4-terc-Butil-N-(4-cloro-2-ciano-fenil)-benzenossulfonamida

Uma solução de 0,15 g de 2-amino-5-cloro-benzonitrila e 0,23 g de cloreto de 4-terc-butil-benzenossulfonila é dissolvida em 2 ml de NMP (N-
30 metil 2-pirrolidona) e resfriada em um banho de gelo para 5°. 2,5 ml de uma solução de terc-butilato de potássio (1 N em TF) é adicionada, a mistura obtida é agitada durante 30 min, extinta com água e a partir da mistura obtida o

solvente é evaporado. O resíduo da evaporação é dissolvido em EtAc, lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 e secado. O solvente é evaporado e o resíduo da evaporação é submetido a cromatografia em uma coluna de fase reversa. É obtido a 4-terc-Butil-N-(4-cloro-2-ciano-fenil)-benzenossulfonamida.

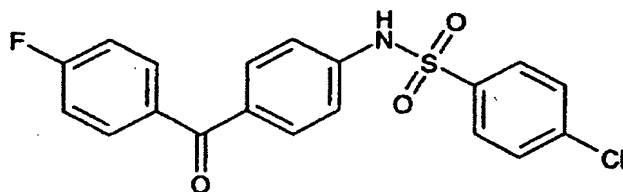
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,27 (s, 9 H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,57-7,70 (m, 5 H), 7,99 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 10,6 (amplo s, 1H, NH).

De forma análoga a do método descrito no Exemplo 1, porém usando materiais de partida apropriados (intermediários), são obtidos os compostos da fórmula



(Composto 1)

e da fórmula



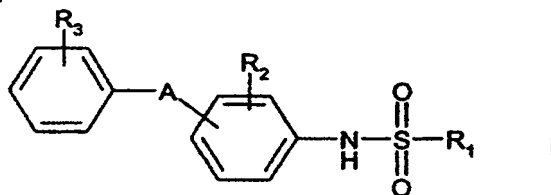
(Composto 2)

Os dados de $^1\text{H-NMR}$ estão de acordo com as estruturas propostas. Espectroscopia de massa:

Composto 1: MH^+ : 390. COMPOSTO 2: MH^+ : 430.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



em que

R_1 é tienila, ou halofenila,

5 R_2 é H ou halo(C_{1-6})alquilã,

R_3 é halogênio ou (C_{1-6})alcóxi, e

A é O ou CO.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é

10 selecionado a partir do grupo que consiste em amida do ácido [2-(4-metóxi-fenóxi)-5-trifluormetil-fenil]- tiofeno-2-sulfônico,

e

4-Cloro-N-[4-(4-flúor-benzoil)-fenil]-benzenossulfonamida.

3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2 na forma de um sal.

15 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para uso como um produto farmacêutico;

5. Composição farmacêutica que compreende um composto co-mo definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 em associação com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

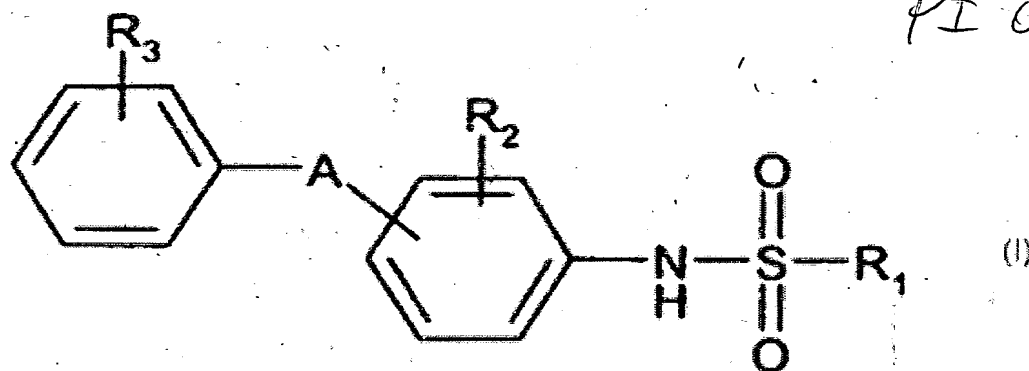
20 6. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de CCR9.

25 7. Combinação farmacêutica que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 5, e também compreendendo uma segunda substância de fármaco.

8. Método para o tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de CCR9, cujo tratamento compreende a administração a um

sujeito que esteja necessitando de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 5, opcionalmente em combinação com uma segunda substância de fármaco.

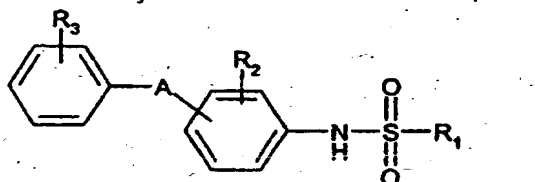
PI 0620256-0



RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DA ATIVIDADE DE CCR9".

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I),



- 5 em que os resíduos tem diversos significados, útil como um produto farmacêutico.