



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

**(21) PI 0714535-7 A2**



\* B R P I 0 7 1 4 5 3 5 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 09/08/2007

**(43) Data da Publicação: 02/07/2013**  
**(RPI 2217)**

**(51) Int.Cl.:**

**C07D 471/04**

**C07D 417/14**

**A61K 31/427**

**A61P 35/00**

**(54) Título:** COMPOSTO, PELO MENOS UMA ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA EMBALDA E USO

**(30) Prioridade Unionista:** 16/08/2006 US 60/838,243

**(73) Titular(es):** GENENTECH, INC.

**(72) Inventor(es):** Carl Nicholas Hodge, John K. Dickson Jr, Ke Chen

**(74) Procurador(es):** Paola Calabria Mattioli

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007075648 de 09/08/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/022002de 21/02/2008

**(57) Resumo:** COMPOSTO, PELO MENOS UMA ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA EMBALDA E USO. São divulgados compostos 2-amido-4-isoxazolil tiazol que exibem atividade inibitória de enzima que utiliza ATP, métodos para uso dos mesmos e composições que compreendem compostos que exibem atividade inibitória de enzima que utiliza ATP.

**“COMPOSTO, PELO MENOS UMA ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA EMBALADA E USO”**

Este pedido não-provisório reivindica prioridade ao Pedido Provisório de Patente US N° de Série 60/838.243, depositado em 16 de agosto de 2006, que é integralmente incorporado ao presente pedido como referência.

**CAMPO DA INVENÇÃO**

A invenção refere-se, em geral, a compostos com atividade anti-câncer e mais especificamente a compostos que inibem a atividade da proteína quinase, incluindo AKT e PIM. A invenção também se refere a métodos de uso de compostos para diagnóstico *in vitro*, *in situ* e *in vivo* ou tratamento de células de mamíferos ou condições patológicas associadas.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

Enzimas que utilizam ATP catalisam a transferência de um grupo fosfato a partir da molécula de adenosina trifosfato (ATP) para uma biomolécula, como uma proteína ou carboidrato. Exemplos de enzimas que utilizam ATP incluem, mas não se limitam a, sintetases, ligases e quinases.

As proteínas quinases abrangem uma ampla família de enzimas com funcionalidade e estrutura semelhantes, que são responsáveis pelo controle de uma grande variedade de processos celulares incluindo transdução de sinal, metabolismo, transcrição, progressão do ciclo celular, reorganização do citoesqueleto e movimento celular, apoptose e diferenciação. Em geral, as proteínas quinases controlam a atividade protéica catalisando a adição de um grupo fosfato carregado negativamente a partir de uma molécula contendo fosfato, como adenosina monofosfato cíclica (cAMP), adenosina difosfato (ADF), ATP e outras proteínas. A fosforilação de proteína pode, em ordem seguida, modular ou regular o funcionamento de uma proteína alvo. Sabe-se que a fosforilação de proteína desempenha uma função na comunicação

intercelular durante o desenvolvimento, nas respostas psicológicas, na homeostase e no funcionamento do sistema nervoso e do sistema imune.

Sabe-se que a desregulação na fosforilação de proteínas pode ser a causa ou estar associada com a etiologia da maioria das doenças, como  
5 doença de Alzheimer, AVC, diabetes, obesidade, inflamação, câncer e artrite reumatóide. A atividade desregulada da proteína quinase e a superexpressão de proteínas quinases têm sido envolvidas na patofisiologia de várias disfunções humanas importantes. Além disso, as mutações genéticas nas  
10 proteínas quinases estão envolvidas em várias disfunções e muitas toxinas e elementos patogênicos manifestam seus efeitos pela alteração na fosforilação de proteínas intracelulares.

As enzimas que utilizam ATP, como proteínas quinases, representam uma ampla classe de alvos farmacológicos de interesse para  
15 tratamento de doenças humanas. A identificação e o desenvolvimento de compostos que inibem seletivamente o funcionamento de enzimas que utilizam ATP é, então, consideravelmente interessante.

A AKT/proteína quinase B (PKB) é uma quinase essencial na fosfatidilinositol 3'-OH quinase (PI3K)/via AKT, que regula a sobrevivência  
20 celular e apoptose, ou morte celular programada (Kauffmann-Zeh *et al.*, *Nature* 385:544-548 (1997); Hemmings, *Science*, 275:628-630 (1997); Dudek *et al.*, *Science* 275:661-665 (1997)). A via PI3K/AKT é ativada por muitos fatores, incluindo fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas e fator-1 de crescimento similar à insulina, e esta ativação envolve a  
25 indução da atividade de PI3K para aumentar os níveis de seu produto, fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3) e o subsequente recrutamento de AKT para as membranas enriquecidas com PIP3 através de seu domínio de homologia à plequistrina (PH) (Hemmings *Science*, 277:534 (1997)). A AKT é subsequentemente ativada através da fosforilação e os dois sítios reguladores

são Thr308 e Ser473. O supressor tumoral PTEN é uma proteína e fosfatase lipídica que regula negativamente a via PI3K/AKT pela remoção de fosfato 3' de PIP3. Há três isoformas de AKT: AKT1 (PKB alfa), AKT2 (PKB beta) e AKT3(PKB gama).

5                   Várias evidências relacionaram a via PI3K/AKT com doenças humanas, particularmente câncer (Vivanco e Sawyers, *Nature Rev. Cancer* 2:489-501 (2002); Luo *et al.*, *Cancer Cell* 4:257-262 (2003); Vivanco e Sawyer, 2002 *Nature Rev. Drug Disc.* 2, 489-501; Bellacosa *et al.*, *Canc. Biol. Therapy*, 3, 268-275 (2004)). AKTs são superexpressos de forma diferente em vários  
10 tumores humanos (Sun *et al.*, *Am. J. Pathol.* 159:431-437 (2001); Yuan *et al.*, *Oncogene* 19:2324-2330 (2000); Nakatani *et al.*, *J. Biol. Chem.* 274:21528-21532 (1999)) e AKT1 e AKT2 mostraram se amplificar em diversos tipos de câncer (Staal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:5034-5037 (1987); Nichol森 e Anderson, *Cell. Signaling* 14,381-395 (2002)). Além disso, demonstrou-se que  
15 a ativação de AKT por outros meios em cânceres humanos, incluindo mutação do supressor tumoral PTEN (Di Cristofano e Pandolfi, *Cell* 100:387-390 (2000); Sun *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:6199-6204 (1999)). Uma consequência da perda de PTEN é a hiperativação de AKT e a fosforilação de substratos de AKT a jusante, incluindo proteínas BAD, FOXO e GSK3. A  
20 deleção de AKT1 mostrou reverter o fenótipo de crescimento agressivo de células-tronco embrionárias de camundongo PTEN null (Stiles *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 22:3842-3851 (2002)). Mutações para perda de função no gene PTEN são extremamente comuns entre os glioblastomas esporádicos, melanoma, câncer de próstata e carcinomas endometriais, e uma porcentagem significativa de  
25 tumores de mama, câncer de pulmão e linfomas têm mutações em PTEN (Cantley e Neel, (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:4240-4245; Luo *et al.* (2003) *Cancer Cell*, 4:257-262). Mutações de PIK3CA, que codifica a subunidade catalítica p110 $\alpha$  da classe 1A PI3Ks resulta na ativação de

mutações de PI3K (Samuels *et al.*, *Cancer Cell* 7:561-573 (2005)). PIK3CA parece ser um dos oncogenes mais altamente mutados, com mutações somáticas vistas em tumores colorretais, gástricos, de mama e em certos tumores de cérebro (Samuels *et al.*, *Cancer Cell* 7,561-573 (2005) e referências neste). Juntos, estes dados indicam que AKTs desempenham uma função na biologia tumoral e que as três isoformas de AKT podem apresentar diferentes funções; então, a inibição seletiva de uma ou mais isoenzimas AKT pode ser uma abordagem produtiva na terapêutica para câncer.

O bloqueio da via PI3K/AKT poderia inibir a proliferação de células tumorais e sensibilizá-las para a apoptose. A resistência de muitos tipos de câncer às quimioterapias convencionais é o principal fator de questionamento para o sucesso do tratamento contra o câncer, e o direcionamento para inibição da via PI3K/AKT está sendo investigado como uma estratégia para superar a resistência aos quimioterapêuticos (McCormick, *Nature*, 428, 267-269 (2004); Bellacosa *et al.*, *Canc. Biol. Therapy*, 3, 268-275 (2004); West *et al.*, *Drug Resistance Update* 5, 234-248 (2002); Bianco *et al.*, *Oncogene* 22, 2812-2822 (2003)). Portanto, terapêuticos convencionalmente direcionados, citotóxicos antiproliferativos e terapêuticos antiangiogênicos direcionados seriam complementares aos mecanismos pró-apoptóticos de um inibidor de AKT.

Vários cânceres estão associados com a ativação da via PI3K/AKT, incluindo, mas não se limitando a, glioblastoma, de ovário, de mama, do endométrio, carcinoma hepatocelular, melanoma, do trato digestivo, de pulmão, carcinoma de célula renal, de tireoide, linfóide, câncer de próstata e pancreático (Vivanco and Sawyer, *Nature Rev. Drug Disc.*, 2, 489-501 (2002); Graff, *Expert Opin. Ther. Targets*, 6, 103-113 (2002); Bondar *et al.*, *Mol. Canc. Therapies* 1, 989-997 (2002)).

A ativação inapropriada da via fosfatidilinositol 3-quinase

(PI3K)/AKT foi associada com o desenvolvimento de doenças como diabetes e autoimunidade.

A via PI3K/AKT também age no crescimento e sobrevivência dos tecidos normais e pode ser regulada durante a fisiologia normal para controlar as funções celulares e dos tecidos. Dessa forma, a proliferação indesejável e a sobrevivência de células e tecidos normais podem resultar em várias disfunções, como disfunções de células imunes associadas com a expansão prolongada e sobrevivência de população de células que levam à resposta imune prolongada ou suprarregulada. Por exemplo, linfócitos T e B respondem a antígenos ou a fatores de crescimento cognatos, como Il-2 ativa a via PI3K/AKT e é responsável pela manutenção da sobrevivência dos clones de linfócitos específicos para antígenos durante a resposta imune. Sob condições nas quais linfócitos e outras células imunes respondem a antígenos próprios ou estranhos, ou em que outras anormalidades levam à ativação prolongada, a via PI3K/AKT contribui com um mecanismo normal de prevenção de sinal de sobrevivência pelo qual a resposta imune é concluída através da apoptose da população celular ativada. Há uma quantidade considerável de evidências que demonstram a expansão de populações de linfócitos que respondem aos próprios antígenos nas condições autoimunes, como esclerose múltipla e artrite. A expansão de populações de linfócitos que respondem de forma inapropriada a antígenos estranhos é uma característica de outro conjunto de condições, como resposta alérgica e asma.

Outros exemplos de expansão, crescimento, proliferação e hiperplasia inapropriados e sobrevivência de células normais nas quais a via PI3K/AKT desempenha uma função incluem, mas não se limitam a, arterioesclerose, miopatia cardíaca e glomerulonefrite.

Além da função no crescimento e sobrevivência celular, a via PI3K/AKT age no controle do metabolismo da glicose pela insulina. Como

consequência, moduladores da atividade de PI3K/AKT também podem ser úteis nas doenças em que há uma disfunção no metabolismo da glicose e armazenamento de energia, como diabetes, doença metabólica e obesidade.

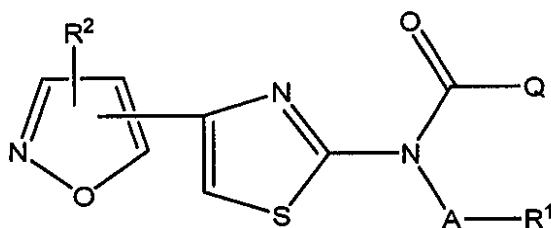
5 *AKT* foi inicialmente identificado como um oncogene viral (Bellacosa *et al.* 1991 *Science* 254:274-277). Vários estudos demonstraram a função da via PI3K/AKT no ciclo de vida de numerosos vírus. Algumas proteínas virais mostraram ativar a via PI3K/AKT, dessa forma, fornecendo um ambiente favorável para a replicação viral. Isto inclui a proteína Tat do HIV (Borgatti *et al.* 1997, *Eur. J. Immunol.* 27:2805-2811), proteína X do vírus de  
10 hepatite B (Lee *et al.* 2001 *J. Biol. Chem.* 276:16969-16977), NS5A do vírus de hepatite C (He *et al.* 2002 *J. Virol.* 76:9207-9217), citomegalovírus humano (Johnson *et al.* 2001 *J. Virol.* 75:6022-6032) e vírus Epstein-Barr (Moody *et al.* 2005 *J. Virol.* 79:5499-5506).

15 As enzimas que utilizam ATP, como proteínas quinases, representam uma ampla classe de alvos farmacológicos de interesse para tratamento de doenças humanas. A identificação e o desenvolvimento de compostos que inibem seletivamente o funcionamento de enzimas que utilizam ATP é, então, consideravelmente interessante.

20 Compostos 2-amido-tiazol são descritos na patente US 2006/0052416 e demonstraram ter atividade inibitória de enzima que utiliza ATP, incluindo atividade de ligação a AKT1.

#### DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

É fornecida pelo menos uma entidade química escolhida a partir de compostos de Fórmula I:



e sais farmacologicamente aceitáveis, quelatos, complexos não-covalentes e misturas dos mesmos, em que

R<sup>1</sup> é um anel cicloheteroalquil com 5 a 7 membros que opcionalmente inclui 1 ou 2 heteroátomos adicionais escolhidos a partir de O, S e N no anel e onde o anel é, ainda, substituído por um grupo R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> é escolhido a partir de fenil e fenil substituído;

Q é escolhido a partir de tienil e tienil substituído;

A é escolhido a partir de 1,3-propileno e 1,4-butileno; e

R<sup>3</sup> é -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> em que R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente escolhidos a partir de hidrogênio, hidróxi, hidróxi etil, alquil inferior e alcóxi inferior.

É também fornecida uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável, e uma quantidade terapêuticamente efetiva de pelo menos uma entidade química da presente divulgação.

É também fornecida uma formulação farmacêutica embalada que compreende uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente efetiva de pelo menos uma entidade química da presente divulgação; e instruções de uso da composição para tratar um mamífero.

É também fornecido um método para tratar pelo menos uma doença em um paciente que precise de tal tratamento, que compreende administrar ao paciente uma composição terapêuticamente efetiva de pelo menos uma entidade química da presente divulgação.

Realizações adicionais da invenção são apresentadas na descrição a seguir, ou podem ser aprendidas pela prática da invenção.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REALIZAÇÕES EXEMPLARES**

Não serem feitas referências em detalhes para certas realizações

da invenção, exemplos destas são ilustrados nas estruturas e fórmulas anexas. Embora a invenção esteja descrita em conjunto com as realizações enumeradas, será entendido que elas não se destinam a limitar a invenção àquelas realizações. Ao contrário, a invenção se destina a cobrir todas as alternativas, modificações e equivalentes que possam ser incluídas dentro do escopo da presente invenção, conforme definido pelas reivindicações. Um técnico no assunto reconhecerá muitos métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos no presente pedido, que poderiam ser usados na prática da presente invenção. A presente invenção não está de forma alguma limitada aos métodos e materias descritos. No caso de uma ou mais das literaturas incorporadas, patentes e materiais similares discordarem ou contradizerem este pedido, incluindo, mas não se limitando a termos definidos, termos usados, técnicas descritas ou similares, este pedido controla.

#### DEFINIÇÕES

A menos que indicado de outra forma, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições de reação, entre outros, usados no relatório descritivo e reivindicações serão entendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de". Conseqüentemente, a menos que indicado de outra forma, os parâmetros numéricos apresentados no relatório descritivo e nas reivindicações anexas a seguir são aproximações que podem variar dependendo do desvio padrão encontrado nas medições dos respectivos testes. Por último e não como uma tentativa de limitar o pedido da doutrina de equivalentes para o escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico, conforme apresentado nas reivindicações, deve ser interpretado considerando-se o número significativo de dígitos relatados e pela aplicação de técnicas de arredondamento.

A menos que estabelecido de outra forma, os termos e frases a seguir para uso no presente pedido se destinam a ter os seguintes significados:

“Acil” refere-se a um radical – C(O)R, onde R é hidrogênio, alquil, alquil substituído, cicloalquil substituído, heterocicloalquil substituído, aril substituído ou grupo heteroaril substituído, conforme definido no presente pedido. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam a, formil, acetil, 5 ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetilcarbonil, benzoil, benzilcarbonil e similares.

“Alcanil” refere-se a um grupo alquil saturado de cadeia reta, ramificada ou cíclica, produzido pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um átomo de carbono de um alcano parental. Grupos alcanil típicos incluem, mas não se limitam a, metanil; etanil; propanil, como propan-1-il, 10 propan-2-il (isopropil), ciclopropan-1-il; butanil como butan-1-il, butan-2-il (*sec*-butil), 2-metil-propan-1-il (isobutil), 2-metil-propan-2-il (*t*-butil), ciclobutan-1-il; e similares.

“Alquenil” refere-se a um grupo alquil insaturado de cadeia reta, ramificada ou cíclica, que tem pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono, 15 produzido pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um átomo de carbono de um alceno parental. O grupo pode ter tanto conformação *cis* como *trans* em relação às duplas ligações. Grupos alcenil típicos incluem, mas não se limitam a, etenil; propenil, como prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, prop-2-en-1-il (alil), prop-2-en-2-il, cicloprop-1-en-1-il; cicloprop-2-en-1-il; butenil, como 20 but-1-en-1-il, but-1-en-2-yl, 2-metil-prop-1-en-1-il, but-2-en-1-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, buta-1,3-dien-1-il, buta-1,3-dien-2-il, ciclobut-1-en-1-il, ciclobut-1-en-3-il, ciclobuta-1,3-dien-1-il; e similares. Em certas realizações, um grupo alcenil tem de 2 a 20 átomos de carbono e em outras realizações, de 2 a 6 átomos de carbono.

25 “Alcóxi” refere-se a um radical – OR, onde R representa um alquil, alquil substituído, cicloalquil substituído, heterocicloalquil substituído, aril substituído ou grupo heteroaril substituído, conforme definido no presente pedido. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam a, metóxi,

etóxi, propóxi, butóxi, ciclohexilóxi e similares.

“Alcóxi carbonil” refere-se a um radical  $-C(O)-$  alcóxi onde alcóxi é conforme definido no presente pedido.

“Alquil” refere-se a um grupo hidrocarboneto monovalente saturado ou insaturado, de cadeia ramificada ou cíclica, produzido pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um átomo de carbono de um alcano, alceno ou alcino parental. Grupos alquil típicos incluem, mas não se limitam a, metil; etil, como etanil, etenil, etinil; propil, como propan-1-il, propan-2-il, ciclopropan-1-il, prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, prop-2-en-1-il (alil), cicloprop-1-en-1-il; cicloprop-2-en-1-il, prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il; butil, como butan-1-il, butan-2-il, 2-metil-propan-1-il, 2-metil-propan-2-il, ciclobutan-1-il, but-1-en-1-il, but-1-en-2-il, 2-metil-prop-1-en-1-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, buta-1, 3-dien-1-il, buta-1,3-dien-2-il, ciclobut-1-en-1-il, ciclobut-1-en-3-il, ciclobuta-1,3-dien-1-il, but-1-in-1-il, but-1-in-3-il, but-3-in-1-il; e similares.

O termo “alquil” especificamente se destina a incluir grupos que têm qualquer grau ou nível de saturação, ou seja, grupos que têm exclusivamente ligações simples carbono-carbono, grupos que têm uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, grupos que têm uma ou mais ligações triplas carbono-carbono e grupos que têm misturas de ligações carbono-carbono simples, duplas e triplas. São usadas as expressões “alcanil”, “alcenil” e “alquinil” para especificar o nível de saturação. Em certas realizações, um grupo alquil compreende de 1 a 20 átomos de carbono. Em certas realizações, um grupo alquil compreende de 1 a 6 átomos de carbono e é chamado de grupo alquil inferior.

O termo “amino substituído” refere-se ao grupo  $-NHR^d$  ou  $-NR^dR^d$ , onde cada  $R^d$  é independentemente escolhido a partir de: alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, acil, acil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocicloalquil, heterocicloalquil

substituído, alcóxi carbonil e sulfonil. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam a, dimetilamino, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino, e similares.

5                   “Sulfonil” refere-se a um radical –  $S(O_2)R$ , onde R é um alquil, alquil substituído, cicloalquil substituído, heterocicloalquil substituído, aril substituído ou grupo heteroaril substituído, conforme definido no presente pedido. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam a, metilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil, butilsulfonil e similares.

10                   “Sulfinil” refere-se a um radical –  $S(O)R$ , onde R é um alquil, alquil substituído, cicloalquil substituído, heterocicloalquil substituído, aril substituído ou grupo heteroaril substituído, conforme definido no presente pedido. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam a, metilsulfinil, etilsulfinil, propilsulfinil, butilsulfinil e similares.

15                   “Sulfanil” refere-se a um radical –  $SR$ , onde R é um alquil, alquil substituído, cicloalquil substituído, heterocicloalquil substituído, aril substituído ou grupo heteroaril substituído, conforme definido no presente pedido. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio e similares.

20                   “Alquinil” refere-se a um grupo alquil insaturado de cadeia reta, ramificada ou cíclica, que tem pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono, produzido pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um átomo de carbono de um alcino parental. Grupos alquinil típicos incluem, mas não se limitam a, etinil; propinil, como prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il; butinil como but-1-in-1-il, but-1-in-3-il, but-3-in-1-il; e similares. Em certas realizações, um grupo  
25                   alquinil tem de 2 a 20 átomos de carbono e em outras realizações, de 3 a 6 átomos de carbono.

                  “Amino” refere-se ao radical  $-NH_2$ .

“Aminocarbonil” refere-se ao grupo  $-C(O)NRR'$ , onde R e R' são independentemente escolhidos a partir de hidrogênio, alquil, alquil substituído, cicloalquil substituído, heterocicloalquil substituído, aril substituído ou grupo heteroaril substituído, conforme definido no presente pedido, ou opcionalmente R'e R" junto com o átomo de nitrogênio ao qual R e R' estão ligados a um ou mais anéis heterocíclicos ou heterocíclicos substituídos.

“Aril” abrange: Anéis carbocíclicos com 5 e 6 membros, por exemplo, benzeno; sistemas de anéis bicíclicos em que pelo menos um anel é carbocíclico e aromático, por exemplo, naftaleno, indano e tetralino; e sistemas de anéis tricíclicos em que pelo menos um anel é carbocíclico e aromático, por exemplo, fluoreno. Por exemplo, aril inclui anéis aromáticos carbocíclicos com 5 a 6 membros unidos a um anel heterocicloalquil com 5 a 7 membros contendo 1 ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S. Para tal fusão, sistemas de anéis bicíclicos em que apenas um dos anéis é um anel aromático carbocíclico, o ponto de ligação pode ser no anel aromático carbocíclico ou no anel heterocicloalquil. Radicais bivalentes formados a partir de derivados benzeno substituídos e que têm as valências livres nos átomos do anel são denominados radicais fenileno substituídos. Radicais bivalentes derivados de radicais hidrocarboneto policíclicos univalentes cujos nomes terminam em “il” pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir do átomo de carbono com a valência livre são denominados pela adição “ideno” ao nome do radical univalente correspondente, por exemplo, um grupo naftil com dois pontos de ligação é chamado de naftilideno. Aril, no entanto, não abrange ou sobrepões de qualquer forma heteroaril, definidos separadamente abaixo. Portanto, se um ou mais anéis aromáticos carbocíclicos está unido a um anel aromático heterocicloalquil, o sistema de anel resultante é heteroaril e não aril, conforme definido abaixo.

“Aralquil” ou “arilalquil” refere-se a um grupo alquil acíclico no qual

um dos átomos de hidrogênio ligado a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou átomo de carbono  $sp^3$ , é substituído por um grupo aril. Grupos arilalquil típicos incluem, mas não se limitam a, benzil, 2-feniletano1-il, 2-fenileteno1-il, naftilmetil, 2-naftiletano1-il, 2-naftileteno1-il, 5 naftobenzil, 2-naftofeniletano1-il e similares. Onde componentes alquil específicos são pretendidos, é usada a nomenclatura arilalcanil, arilalquenil e/ou arilalquinil. Em certas realizações, um grupo arilalquil pode ser arilalquil ( $C_{6-30}$ ), por exemplo, o componente alcanil, alquenil, ou o componente alquinil do grupo arilalquil pode ser ( $C_{1-10}$ ) e o componente aril pode ser ( $C_{6-20}$ ).

10 "Arilóxi carbonil" refere-se a um radical  $-C(O)-O-R$ , em que R é escolhido a partir de aril e aril substituído, conforme definido no presente pedido.

"Carbonil" refere-se ao radical  $-C(O)$ .

"Carbóxi" refere-se ao radical  $-C(O)OH$ .

15 "Clivar" refere-se à quebra de ligações químicas e não está limitado às reações químicas, enzimáticas ou mecanismos, a menos que claramente indicado de outra forma pelo contexto.

Quando a estrutura química e a nomenclatura química entram em conflito, a estrutura química é determinante para a identidade do composto. As 20 entidades químicas da presente divulgação podem conter um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e, então, podem existir os estereoisômeros, como isômeros de ligações duplas (ou seja, isômeros geométricos), enantiômeros ou diastereômeros. Conseqüentemente, quaisquer estruturas químicas dentro do escopo do relatório descritivo, completas ou em parte, a uma configuração 25 relativa abrangem todos os possíveis enantiômeros e estereoisômeros dos compostos ilustrados, incluindo a forma estereoisometricamente pura (por exemplo, geometricamente pura, enantiometricamente pura ou diastereometricamente pura) e misturas enantioméricas e estereoisoméricas.

Misturas enantioméricas e estereoméricas podem ser separadas em seus enantiômeros ou estereoisômeros usando-se técnicas de separação ou técnicas de síntese quiral, bem conhecidas pelos técnicos no assunto.

Compostos de Fórmula I incluem, mas não se limitam a, isômeros ópticos de compostos de Fórmula I, racematos e outras misturas destes. Nestas situações, os enantiômeros ou diastereômeros livres, isto é, formas opticamente ativas podem ser obtidas pela síntese assimétrica ou pela separação dos racematos. A separação dos racematos pode ser realizada, por exemplo, por métodos convencionais, como cristalização, na presença de um agente de separação, ou cromatografia, usando-se, por exemplo, uma coluna de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Além disso, compostos de fórmula I incluem formas Z- e E- (ou formas *cis*- e *trans*-) de compostos com ligações duplas. Onde compostos de fórmula I existem em várias formas tautoméricas, entidades químicas da presente divulgação incluem todas as formas tautoméricas dos compostos.

Entidades químicas da presente divulgação incluem, mas não se limitam a, compostos de Fórmula 1 e todas as formas farmacologicamente aceitáveis. Formas farmacologicamente aceitáveis dos compostos descritos no presente pedido incluem sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, formas cristalinas (incluindo polimorfos e clatratos), quelatos, complexos não-covalentes, pró-drogas e misturas destes. Em certas realizações, os compostos descritos no presente pedido estão na forma de sais farmacologicamente aceitáveis. Portanto, os termos "entidade química" e "entidades químicas" também abrangem sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, quelatos e complexos não-covalentes, pró-drogas e misturas.

O termo "quelato" refere-se à entidade química formada pela coordenação de um composto para um íon metálico em dois ou mais pontos.

O termo "complexo não-covalente" refere-se à entidade química

formada pela interação de um composto e outra molécula em que uma ligação covalente não é formada entre o composto e a molécula. Por exemplo, a complexação pode ocorrer através de interações de van der Waals, ligação de hidrogênio e interações eletrostáticas (também chamadas de ligações iônicas).

5                   Conforme apontado acima, pró-drogas também estão incluídas dentro do escopo de entidades químicas, por exemplo, derivados éster ou amida dos compostos de Fórmula I. O termo "pró-drogas" inclui quaisquer compostos que se tornem compostos de Fórmula I quando administrados a um paciente, por exemplo, sob processo metabólico da pró-droga. Exemplos de  
10 pró-drogas incluem, mas não se limitam a, acetato, formato, benzoato e similares derivados de grupos funcionais (como grupos álcool ou amina) nos compostos de Fórmula I.

O termo "solvato" refere-se ao composto formado pela interação de um solvente, por exemplo, água ou álcool e um composto. Solvatos  
15 adequados são solvatos farmacologicamente aceitáveis, como hidratos, incluindo monohidratos e hemihidratos.

"Ligação" refere-se a uma ligação covalente entre dois átomos.

"Ciano" refere-se ao radical -CN.

"Cicloalquil" refere-se a um grupo alquil cíclico saturado ou  
20 insaturado (embora não-aromático). Onde um nível específico de saturação é pretendido, é utilizada a nomenclatura "cicloalcanil" ou "cicloalcenil". Os grupos cicloalquil típicos incluem, mas não se limitam a, grupos derivados a partir de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano e similares. Em certas realizações, o grupo cicloalquil pode ser cicloalquil C<sub>3-10</sub>, como, por exemplo,  
25 cicloalquil C<sub>3-6</sub>.

"Doença" refere-se a qualquer doença, disfunção, condição, sintoma ou indicação.

"Enzima" refere-se a qualquer substância de ocorrência natural ou

macromolecular sintética, composta inteiramente ou em grande parte de proteína, que catalisa aproximadamente uma ou mais reações bioquímicas. As substâncias sob as quais a enzima age são denominadas de “substratos”, para os quais a enzima possui uma ligação específica ou “sítio ativo”, ou “domínio catalítico”. Enzimas também podem agir em estruturas macromoleculares, como fibras musculares.

“Liberação sustentada” refere-se às formas de dosagem que fornecem liberação de entidades químicas da presente divulgação de forma prolongada, lenta, sobre um período de tempo, contínua, descontínua ou sustentada.

“Halogênio” ou “halo” refere-se a um grupo flúor, cloro, bromo ou iodo.

“Heteroaril” abrange: Anéis monocíclicos aromáticos com 5 a 7 membros contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4, ou em certas realizações, de 1 a 3 heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, com os átomos restantes do anel sendo carbono; e anéis bicíclicos heterocicloalquil contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4, ou em certas realizações, de 1 a 3, heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, com os átomos restantes do anel sendo carbono e em que pelo menos um heteroátomo esteja presente em um anel aromático. Por exemplo, heteroaril inclui um anel aromático heterocicloalquil com 5 a 7 membros fundido a um anel cicloalquil com 5 a 7 membros. Para tais sistemas de anéis heteroaril bicíclicos em que apenas um dos anéis contém um ou mais heteroátomos, o ponto de ligação pode ser no anel heteroaromático ou no anel cicloalquil. Quando o número total de átomos S e O no grupo heteroaril exceder 1, esses heteroátomos não estão adjacentes a um outro. Em certas realizações, o número total de átomos S e O no grupo heteroaril não é maior que 2. Em certas realizações, o número total de átomos S e O no grupo heterociclo aromático não é maior que 1. Exemplos de grupos

heteroaril incluem, mas não se limitam a, (conforme numerados a partir da posição de ligação determinada como prioridade 1), 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2,3-pirazinil, 3,4-pirazinil, 2,4-pirimidinil, 3,5-pirimidinil, 2,3-pirazolinil, 2,4-imidazolinil, isoxazolinil, oxazolinil, tiazolinil, tiadiazolinil, tetrazolil, tienil, benzotiofenil, furanil, benzofuranil, benzoimidazolinil, indolinil, piridizinil, triazolil, quinolinil, pirazolil e 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Radicais bivalentes derivados de radicais heteroaril univalentes cujos nomes terminam em "il" pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir do átomo com a valência livre são denominados pela adição "ideno" ao nome do radical univalente correspondente, por exemplo, um grupo piridil com dois pontos de ligação é chamado de piridilideno. Heteroaril não abrange ou sobrepõe aril, conforme definido acima. Em certas realizações, os grupos heteroaril podem ser aqueles derivados de tiofeno, pirrola, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol, pirazina, benzotiazol, isoxazol, tiadiazol e tiazol.

"Heteroarilalquil" ou "heteroaralquil" refere-se a um grupo alquil acíclico no qual um dos átomos de hidrogênio ligado a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou átomo de carbono  $sp^3$ , é substituído por um grupo heteroaril. Onde componentes alquil específicos são pretendidos, é usada a nomenclatura heteroarilalcanil, heteroarilalquenil e/ou heteroarilalquinil. Em certas realizações, um grupo heteroarilalquil pode ser heteroarilalquil com 6 a 30 membros, por exemplo, o componente alcanil, alquenil, ou o componente alquinil do grupo heteroarilalquil pode ser de 1 a 10 membros e o componente heteroaril pode ser heteroaril de 5 a 20 membros.

Por "heterocicloalquil" entende-se um anel alifático livre, usualmente com 3 a 7 átomos, contendo pelo menos 2 átomos de carbono além de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, bem como combinações que compreendem pelo menos um dos heteroátomos anteriores. Grupos heterocicloalquil incluem, por

exemplo (conforme numerado a partir da posição de ligação determinada as prioridade 1), 2-pirrolinil, 2,4-imidazolidinil, 2,3-pirazolidinil, 2-piperidil, 3-piperidil, 4-piperidil e 2,5-piperazinil. Grupos morfolinil são também contemplados, incluindo 2-morfolinil e 3-morfolinil (numerados de modo que o oxigênio é determinado como prioridade 1). Heterocicloalquil substituído também inclui sistemas de anéis substituídos com um ou mais substituintes oxo (=O) ou óxido (-O<sup>-</sup>), como piperidinil N-óxido, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinil e 1,1-dioxo-1-tiomorfolinil.

“Grupo de saída” refere-se a um átomo ou grupo capaz de ser deslocado por um nucleófilo e inclui halógeno, como cloro, bromo, flúor e iodo, alcóxi carbonil (por exemplo, acetóxi), ariloxicarbonil, mesilóxi, tosilóxi, trifluorometano sulfonilóxi, arilóxi (por exemplo, 2,4-dinitrofenóxi), metóxi, N,O-dimetil hidróxilamino, e similares.

“Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância descrita subsequentemente pode, mas não precisa ocorrer, e que a descrição inclui exemplos onde o evento ou circunstância ocorre e exemplos nos quais o evento não ocorre.

“Farmaceuticamente aceitável” refere-se ao produto aprovado ou que pode ser aprovado por uma agência reguladora do governo, federal ou estadual, ou listado na Farmacopéia Americana ou outra Farmacopéia conhecida, para uso em animais e, mais especificamente, em humanos.

“Sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a um sal de um composto que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto parental. Tais sais incluem: (1) sais de adição de ácido, formados por ácidos inorgânicos como ácido hidrocloreídrico, ácido hidrobromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares; ou formados por ácidos orgânicos como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido

lático, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidróxi benzoil) benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-  
5 hidróxi etanosulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido 4-clorobenzeno sulfônico, ácido 2-naftaleno sulfônico, ácido 4-tolueno sulfônico, ácido camforsulfônico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicohéptônico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidróxi naftóico, ácido  
10 salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e similares; ou (2) sais formados quando um próton ácido apresenta no composto parental também é substituído por um íon metálico, por exemplo, íon de metal alcalino, um íon terra alcalino ou um íon de alumínio; ou coordena com uma base orgânica como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina,  
15 dicitlohexilamina, e similares.

“Excipiente farmacologicamente aceitável, carreador ou adjuvante” refere-se a um excipiente, carreador ou adjuvante que pode ser administrado a um sujeito, junto com pelo menos uma entidade química da presente divulgação, e que não destrói a atividade farmacológica deste e não é tóxico  
20 quando administrado em doses suficientes para entregar a quantidade terapêutica do composto.

“Veículo farmacologicamente aceitável” refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou carreador, com o qual pelo menos uma entidade química da presente divulgação é administrada.

25 “Pró-droga” refere-se a um derivado de um composto terapêuticamente efetivo que necessita de uma transformação dentro do corpo para produzir o composto terapêuticamente efetivo. Pró-drogas podem ser farmacologicamente inativas até serem convertidas ao composto parental.

“Pró-componente” refere-se a uma forma de grupo de proteção que quando usado para mascarar um grupo funcional dentro de uma molécula de droga, converte a droga em uma pró-droga. Por exemplo, o pró-componente pode ser fixado à droga através de ligação(ões) que são clivadas por meios enzimáticos ou não enzimáticos *in vivo*.

“Grupo de proteção” refere-se a um grupo de átomos que quando fixados a um grupo reativo em uma molécula, mascara, reduz, ou previne esta reatividade. Exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados em Green *et al.*, “Protective Groups in Organic Chemistry,” (Wiley, 2<sup>a</sup> ed. 1991) e Harrison *et al.*, “Compendium of Synthetic Organic Methods,” Volumes. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Grupos de proteção amino representativos incluem, mas não se limitam a, formil, acetil, trifluoroacetil, benzil, benzilóxi carbonil (“CBZ”), *tert*-butóxi carbonil (“Boc”), trimetilsilil (“TMS”), 2-trimetilsilil-etanosulfonil (“SES”), tritil e grupos tritil substituídos, alilóxi carbonil, 9-fluorenilmetilóxi carbonil (“Fmoc”), nitro-veratrilóxi carbonil (“NVOC”), e similares. Grupos de proteção hidróxi representativos incluem, mas não se limitam àqueles onde o grupo hidróxi é tanto acilado como alquilado, como benzil, e tritil éteres, bem como alquil éteres, tetrahidropiraniil éteres, trialkilsilil éteres e alil éteres.

“Proteína quinase, “quinase” e “proteína quinase humana” refere-se a qualquer enzima que fosforila um ou mais grupos hidroxil ou fenólico nas proteínas, sendo ATP o grupo doador fosforil.

“Estereoisômero” refere-se a um isômero que difere no arranjo dos átomos constituintes no espaço. Estereoisômeros que são imagens espelhadas um do outro e opticamente ativos são denominados “enantiômeros”, e estereoisômeros que não são imagens espelhadas um do outro são denominados “diastereoisômeros”.

“Sujeito” inclui mamíferos, como humanos. Os termos “humano” e

"sujeito" são usados intercambiavelmente no presente pedido.

"Substituído" refere-se a um grupo no qual um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos independentemente pelo mesmo ou diferente(s) substituinte(s). Substituintes típicos incluem, mas não se limitam a,  $-X$ ,  $-R^{33}$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR^{33}$ ,  $-SR^{33}$ ,  $-S^-$ ,  $=S$ ,  $-NR^{33}R^{34}$ ,  $=NR^{33}$ ,  $-CX_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2R^{33}$ ,  $-OS(O_2)O^-$ ,  $-OS(O)_2R^{33}$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^{33})(O)$ ,  $-OP(O)(OR^{33})(OR^{34})$ ,  $-C(O)R^{33}$ ,  $-C(S)R^{33}$ ,  $-C(O)OR^{33}$ ,  $-C(O)NR^{33}R^{34}$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR^{33}$ ,  $-NR^{35}C(O)NR^{33}R^{34}$ ,  $-NR^{35}C(S)NR^{33}R^{34}$ ,  $-NR^{35}C(NR^{33})NR^{33}R^{34}$ ,  $-C(NR^{33})NR^{33}R^{34}$ ,  $-S(O)_2NR^{33}R^{34}$ ,  $-NR^{35}S(O)_2R^{33}$ ,  $-NR^{35}C(O)R^{33}$ , e  $-S(O)R^{33}$  onde cada X é independentemente um halogênio; cada  $R^{33}$  e  $R^{34}$  são independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, arilalquil, arilalquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloheteroalquil, cicloheteroalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heteroarilalquil, heteroarilalquil substituído,  $-NR^{35}R^{36}$ ,  $-C(O)R^{35}$  ou  $-S(O)_2R^{35}$  ou opcionalmente  $R^{33}$  e  $R^{34}$  junto com o átomo ao qual  $R^{33}$  e  $R^{34}$  são fixados formando um ou mais anéis cicloheteroalquil, cicloheteroalquil substituído, heteroaril ou heteroaril substituídos; e  $R^{35}$  e  $R^{36}$  são independentemente hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, arilalquil, arilalquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloheteroalquil, cicloheteroalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heteroarilalquil ou heteroarilalquil substituído, ou opcionalmente  $R^{35}$  e  $R^{36}$  junto com o átomo de nitrogênio ao qual  $R^{35}$  e  $R^{36}$  são fixados formando um ou mais anéis cicloheteroalquil, cicloheteroalquil substituído, heteroaril ou heteroaril substituídos. Em certas realizações, uma amina terciária ou nitrogênio aromático pode ser substituído por um ou mais átomos de oxigênio para formar o óxido de nitrogênio correspondente.

Em certas realizações, aril substituído e heteroaril substituído incluem um ou mais dos seguintes grupos substitutos: F, Cl, Br, alquil  $C_{1-3}$ ,

alquil substituído, alcóxi C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NR<sup>35</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, -NR<sup>35</sup>C(O)R<sup>33</sup>, aril C<sub>5-10</sub>, aril substituído C<sub>5-10</sub>, heteroaril C<sub>5-10</sub>, heteroaril substituído C<sub>5-10</sub>, -C(O)OR<sup>33</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>33</sup>, -C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -OCHF<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> acil, -SR<sup>33</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, -S(O)R<sup>33</sup>, -C(S)R<sup>33</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(S)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>35</sup>C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -NR<sup>35</sup>C(S)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, e -C(NR<sup>35</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, cicloalquil C<sub>3-8</sub> e cicloalquil substituído C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-8</sub> e heterocicloalquil substituído C<sub>3-8</sub>, conforme definido no presente pedido.

Em certas realizações, arilalquil substituído e heteroarilalquil substituído incluem um ou mais dos seguintes grupos substitutos: F, Cl, Br, alquil C<sub>1-3</sub>, alcóxi C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NR<sup>35</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, -NR<sup>35</sup>C(O)R<sup>33</sup>, aril C<sub>5-10</sub>, aril substituído C<sub>5-10</sub>, heteroaril C<sub>5-10</sub>, heteroaril substituído C<sub>5-10</sub>, -C(O)OR<sup>33</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>33</sup>, -C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -OCHF<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> acil, -SR<sup>33</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, -S(O)R<sup>33</sup>, -C(S)R<sup>33</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(S)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>35</sup>C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -NR<sup>35</sup>C(S)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, e -C(NR<sup>35</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, cicloalquil C<sub>3-8</sub> e cicloalquil substituído C<sub>3-8</sub>, conforme definido no presente pedido.

Em certas realizações, alquil substituído inclui um ou mais dos seguintes grupos substitutos: alcóxi C<sub>1-3</sub>, -NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, heteroaril substituído C<sub>5-</sub>, -SR<sup>33</sup>, alcóxi C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, CN, F, Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NR<sup>35</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, -NR<sup>35</sup>C(O)R<sup>33</sup>, aril C<sub>5-10</sub>, aril substituído C<sub>5-10</sub>, heteroaril C<sub>5-10</sub>, heteroaril substituído C<sub>5-10</sub>, -C(O)OR<sup>33</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>33</sup>, -C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -OCHF<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> acyl, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, -S(O)R<sup>33</sup>, -C(S)R, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(S)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>35</sup>C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, -NR<sup>35</sup>C(S)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, e -C(NR<sup>35</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>, e cicloalquil substituído C<sub>3-8</sub>, conforme definido no presente pedido.

Em certas realizações, alquenil substituído inclui um ou mais dos seguintes grupos substitutos: alquil C<sub>1-8</sub>, alquil substituído C<sub>1-8</sub>, aril C<sub>5-10</sub>, aril substituído C<sub>5-10</sub>, heteroaril C<sub>5-10</sub>, heteroaril substituído C<sub>5-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>, cicloalquil substituído C<sub>3-8</sub>, cicloheteroalquilalquil e cicloheteroalquilalquil

substituído, conforme definido no presente pedido.

“Quantidade terapeuticamente efetiva” refere-se à quantidade de um composto que, quando administrado para tratar uma doença em um sujeito, ou pelo menos um dos sintomas clínicos de uma doença ou disfunção, é suficiente para tal tratamento de tal doença, disfunção ou sintoma e tem um efeito terapêutico. A “quantidade terapeuticamente efetiva” pode variar dependendo do composto, da doença, disfunção e/ou sintomas da doença ou disfunção, severidade da doença, disfunção e/ou sintomas da doença ou disfunção, da idade do sujeito a ser tratado e/ou do peso do sujeito a ser tratado. Uma quantidade apropriada em qualquer caso pode ser bem aparente para os técnicos no assunto ou capaz de ser determinada por experimentação de rotina. A quantidade terapeuticamente efetiva reduz o tamanho do tumor, ativa complemento, tem atividade apoptótica ou é capaz de induzir a morte celular e, preferencialmente, a morte celular de células tumorais benignas ou malignas, em particular células cancerosas. A eficácia pode ser medida de maneira convencional, dependendo da condição a ser tratada. Para a terapia de câncer, a eficácia pode ser medida, por exemplo, pela avaliação do tempo de progressão da doença, sobrevivência, tamanho do tumor ou determinação da taxa de resposta.

“Tratar” ou “tratamento” de qualquer doença ou disfunção refere-se à interrupção ou melhora de uma doença, disfunção, ou pelo menos um dos sintomas clínicos de uma doença ou disfunção, reduzindo o risco de adquirir uma doença, disfunção, ou pelo menos um dos sintomas clínicos de uma doença ou disfunção, reduzindo o desenvolvimento de uma doença, disfunção ou pelo menos um dos sintomas clínicos de uma doença ou disfunção. “Tratar” ou “tratamento” refere-se, também, à inibição da doença ou disfunção, tanto fisicamente (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico), ou

ambos, e inibição de pelo menos um parâmetro físico que pode não ser discernível para o sujeito. Além disso, “tratar” ou “tratamento” refere-se ao adiamento do princípio da doença ou disfunção, ou pelo menos dos sintomas destas em um sujeito que pode estar exposto ou predisposto a uma doença ou disfunção, mesmo que o sujeito ainda não sinta ou exiba os sintomas da doença ou disfunção.

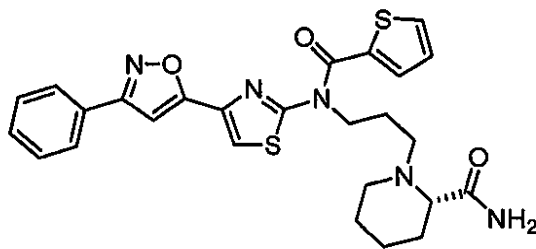
No relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um”, “uma” e “o/a” incluem os plurais referentes, a menos que o contexto claramente dite de outra forma.

10

#### COMPOSTOS 2-AMIDO-4-ISOXAZOLIL TIAZOL

Serão feitas referências em detalhes das realizações da presente divulgação. Enquanto que certas realizações da presente divulgação serão descritas, deve-se entender que estas não se destinam a limitar as realizações da presente divulgação àquelas realizações descritas. Ao contrário, a referência às realizações da presente divulgação se destina a cobrir todas as alternativas, modificações e equivalentes que possam ser incluídos dentro do escopo das realizações da presente invenção, conforme definido pelas reivindicações anexas.

Os compostos de Fórmula I podem ser denominados e numerados da forma descrita abaixo (por exemplo, usando-se o ChemDraw 8.0). Po exemplo, composto 101:



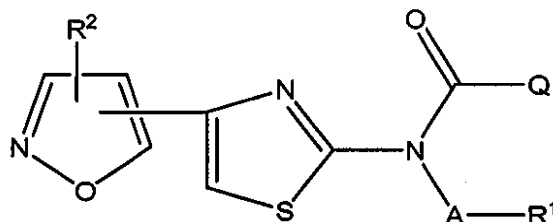
ou seja, o composto de acordo com a Fórmula I, onde Q é tien-2-il; A é 1,3-propileno, R<sup>1</sup> é 2-carbamoylpiperidin-1-il, e R<sup>2</sup> é fenil, pode ser denominado (S)-

25

1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-

carboxamido)propol)piperidina-2-carboxamida.

É fornecida pelo menos uma entidade química escolhida a partir de compostos de Fórmula I:



5 e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, quelatos, complexos não-covalentes, pró-drogas e misturas dos mesmos, em que

$R^1$  é um anel cicloheteroalquil com 5 a 7 membros que opcionalmente inclui 1 ou 2 heteroátomos adicionais escolhidos a partir de O, S e N no anel e onde o anel é, ainda, substituído por um grupo  $R^3$ ;

10  $R^2$  é escolhido a partir de fenil e fenil substituído;

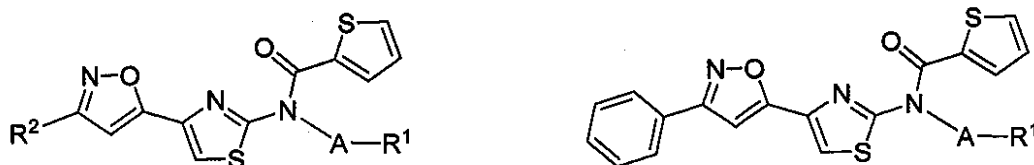
$Q$  é escolhido a partir de tienil e tienil substituído;

$A$  é escolhido a partir de 1,3-propileno e 1,4-butileno; e

$R^3$  é  $-C(O)NR^4R^5$  em que  $R^4$  e  $R^5$  são independentemente escolhidos a partir de hidrogênio, hidróxi, hidróxi etil, alquil inferior e alcóxi inferior.

15

Compostos de Fórmula I incluem as estruturas:



20

Em certas realizações,  $R^1$  é escolhido a partir de pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina e morfolina, cada um destes é, ainda, substituído por um grupo  $R^3$ .

Em certas realizações,  $R^1$  é escolhido a partir de piperidina, ainda, substituído por um grupo  $R^3$ .

Em certas realizações,  $R^4$  é hidrogênio.

Em certas realizações, R<sup>5</sup> é escolhido a partir de hidrogênio, hidróxi, hidróxi etil e alquil inferior.

Em certas realizações, R<sup>5</sup> é escolhido a partir de hidrogênio, hidróxi, hidróxi etil e metil.

5 Em certas realizações, R<sup>2</sup> é fenil.

Em certas realizações, Q é tienil.

Em certas realizações, A é 1,3-propileno.

Em certas realizações, o composto de Fórmula I é escolhido a partir de:

10 (S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-hidróxi piperidina-2-carboxamida;

15 1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-(2-hidróxi etil)piperidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida;

20 (S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dimetilpiperidina-2-carboxamida;

25 1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida; e

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-

carboxamido)propil)-N-tert-butóxi piperidina-2-carboxamida.

Certos compostos de Fórmula I são potentes inibidores de AKT1 e também inibem PIM1. Além disso, a presença do grupo  $R^3$  (isto é, um grupo de fórmula  $-C(O)NR^4R^5$ ) aumenta a polaridade dos compostos de Fórmula I.

5 Como tal, os compostos de Fórmula I podem exibir propriedades fisicoquímicas aprimoradas, por exemplo, solubilidade, podem ser mais fáceis de formular do que os compostos menos polares, e podem exibir propriedades farmacocinéticas aprimoradas quando administrados aos pacientes, como humanos.

10 Certos compostos 2-amido-tiazol que estão estruturalmente relacionados aos compostos da presente invenção estão descritos na patente US 2006/0052416 e demonstraram ter atividade inibitória de enzima que utiliza ATP, incluindo atividade de ligação a AKT1.

Proteínas quinases estão entre as famílias de genes mais amplas e funcionalmente diversas. Mais de 500 proteínas quinases pertencem a uma  
15 única superfamília de enzimas nas quais os domínios catalíticos estão relacionados na sequência e estrutura. A maioria das proteínas quinases podem ser, ainda, agrupadas em sete grupos maiores com base na homologia da sequência do ácido desoxirribonucléico (DNA) identificadas como CAMK  
20 (proteínas quinases dependentes de cálcio/calmodulina), AGC (incluindo quinases PKA (proteína quinase A), PKG (proteína quinase G), PKC (proteína quinase C), CK1 (caseína quinases), CMGC (que contém CDK (dependente de ciclina), MAPK (ativada por mitógeno), GSK3 (glicogênio sintase) e CLK (quinases similares a CDC2), STE (quinases homólogas de levedura Sterile 7,  
25 Sterile 11 e Sterile 20), TK (tirosina quinases) e TKL (similar a tirosina quinase).

A família da proteína quinase AGC inclui proteínas quinases AKT1, AKT2, AKT3, AURORA-A, MSK1, MSK2, P70S6K, PAK1, PKA e SGK1. A família da proteína quinase CMGC inclui as proteínas quinases CDK1,

CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CDK5, DYRK2, GSK3- $\alpha$ , GSK3- $\beta$ , P38- $\alpha$ , P38- $\beta$ , P38- $\delta$  e P38- $\gamma$ , e MAPK1. A família da proteína quinase CAMK inclui as proteínas quinases DAPK1, MAPKAPK2, CHEK1, CHEK2, PRAK e c-TAK1. A família da proteína quinase TK inclui as proteínas quinases ABL1, CSK, FLT3, FYN, HCK, INSR, KIT, LCK, PDGFR- $\alpha$ , LYNA, SYK e SRC. A família da proteína quinase STE inclui a proteínas quinase PAK2.

Certas entidades químicas da presente divulgação exibiram seletividade para uma ou mais proteínas quinases, onde a seletividade é conforme definida no presente pedido. Certas entidades químicas da presente divulgação exibiram atividade seletiva para pelo menos uma das seguintes proteínas quinases: quinases AKT1 e PIM1. Certas entidades químicas da presente divulgação exibiram atividade seletiva para AKT1.

Entidades químicas da presente divulgação podem ser preparadas por métodos bem conhecidos na técnica, incluindo patente US 2006/0052416, e a partir de matérias de partida facilmente disponíveis, usando-se os métodos e procedimentos gerais a seguir. Será apreciado que onde são fornecidas condições típicas ou preferidas de processo, como, temperatura de reação, tempo, razão molar e reagentes, solventes, pressão, outras condições de processo também podem ser usadas, a menos que estabelecido de outra forma. Condições de reação podem variar com os reagentes ou solventes usados, mas tais condições podem ser determinadas por um técnico no assunto através de procedimentos de otimização de rotina.

Além disso, como será aparente para o técnico no assunto, grupos de proteção convencionais podem ser necessários para evitar que certos grupos funcionais sofram reações indesejadas. Grupos de proteção adequados para vários grupos funcionais, bem como condições adequadas para proteger e desproteger grupos funcionais específicos são bem conhecidos na técnica. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edição, John

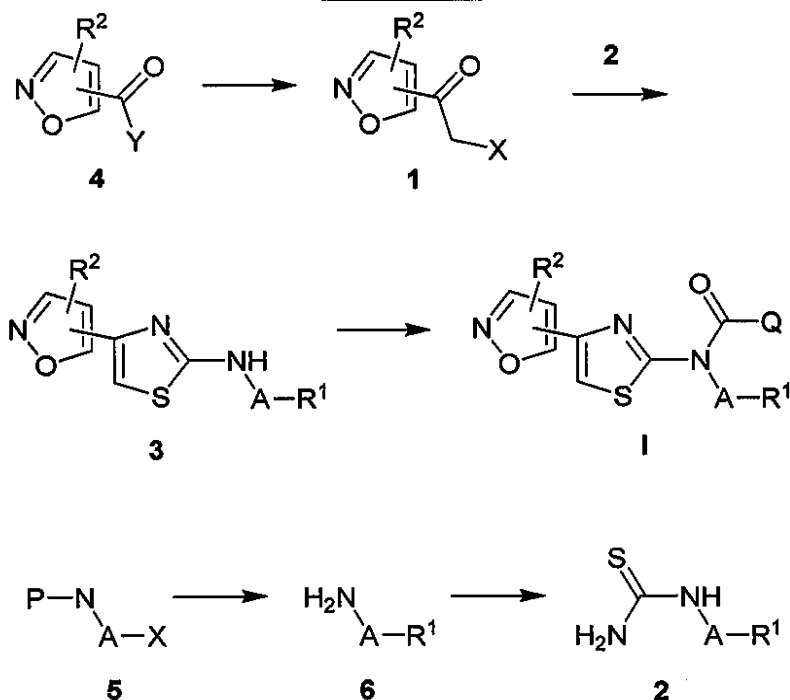
Wiley & Sons, (1999), e referências citadas neste.

Além disso, entidades químicas da presente divulgação podem conter um ou mais centros quirais. Conseqüentemente, se desejado, tais compostos podem ser preparados ou isolados como estereoisômeros puros, isto é, enantiômeros ou diastereômeros, ou como misturas enriquecidas com estereoisômeros. Todos esses estereoisômeros e misturas enriquecidas destes são incluídos dentro do escopo da presente divulgação, a menos que indicado de outra forma. Estereoisômeros puros e misturas enriquecidas destes podem ser preparados usando-se, por exemplo, materiais de partida opticamente ativos ou reagentes estereoseletivos bem conhecidos na técnica. Alternativamente, misturas racêmicas de tais compostos podem ser separadas usando-se, por exemplo, cromatografia de coluna quiral, agentes de separação quiral e similares.

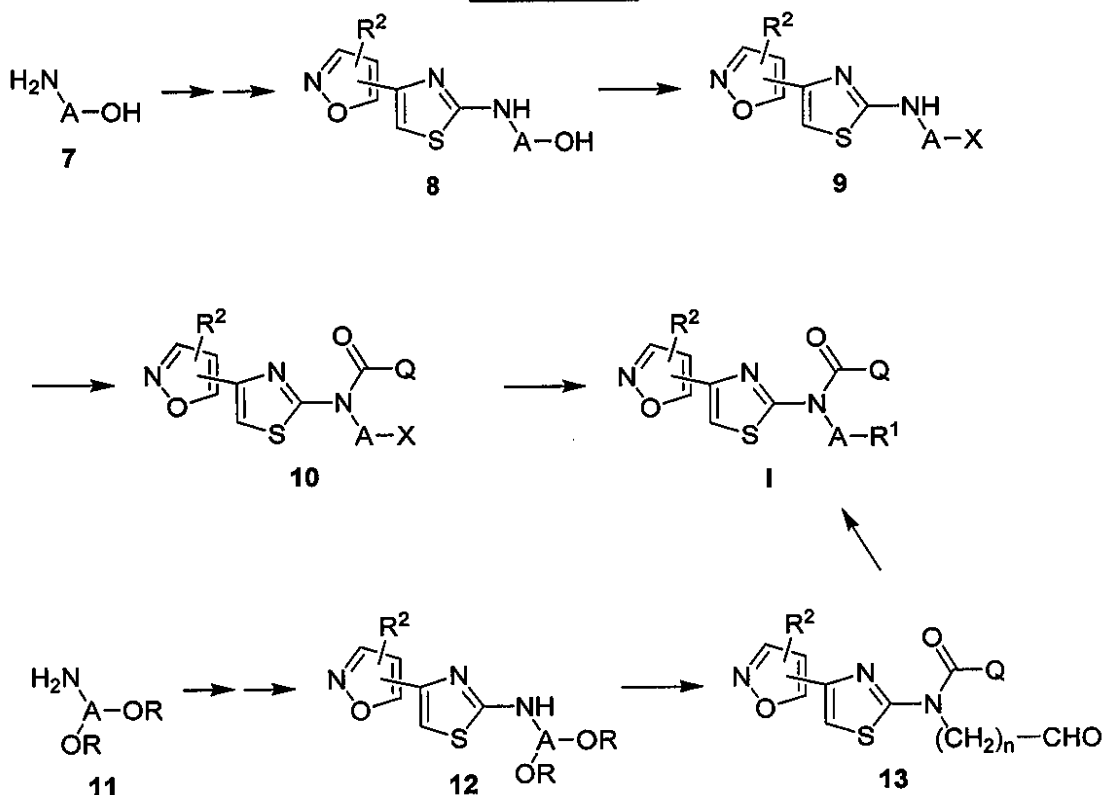
Esquemas sintéticos gerais e protocolos de reação específicos usados para preparar entidades químicas da presente divulgação são apresentados nos esquemas de reação e Exemplos fornecidos no presente pedido.

Entidades químicas da presente divulgação podem ser preparadas conforme mostrado no Esquema 1. Reação de uma  $\alpha$ -halocetona **1** (por exemplo, X = Br ou Cl) com uma tiouréia funcionalizada apropriadamente **2** pode fornecer 2-amino-4-isoxazolil tiazol **3**. A acilação por métodos convencionais, preferencialmente através de ácido halido apropriado, pode fornecer compostos de Fórmula I. As  $\alpha$ -halocetonas **1** necessárias podem ser preparadas a partir de derivados acil isoxazol **4** por diversos métodos. Onde Y = Me, halogenação (por exemplo, brominação com Br<sub>2</sub>) pode fornecer compostos **1** diretamente. Ácidos carboxílicos, onde Y = OH, podem ser transformados em agente acilante como um ácido clorídrico ou uma mistura de ácido anidrido, reagidos com diazometano para fornecer o intermediário, que

sob tratamento com ácido mineral apropriado (por exemplo, HBr), podem também fornecer compostos 1. Ácidos isoxazol ou derivados, incluindo as metil cetonas, de vários padrões de substituição podem ser obtidos comercialmente ou são conhecidos na técnica. Por exemplo, 4-fenilisoxazol-3-carboxilatos substituídos e não substituídos podem ser preparados conforme fornecido na patente US 5011849; 3-fenil isoxazol-4-carboxilatos substituídos e não substituídos podem ser preparados conforme fornecido na patente US 6365591 e referências citadas nesta; 4-fenil isoxazol-5-carboxilatos substituídos e não substituídos podem ser preparados conforme fornecido no documento WO 97/27187; 3-fenil isoxazol-5-carboxilatos substituídos e não substituídos podem ser preparados conforme fornecido na patente US 5338857 e *Tet. Lett.* (1983) 24:2193; 5-fenil isoxazol-3-carboxilatos substituídos e não substituídos podem ser preparados conforme fornecido nas patentes US 3752819 e US 6884821; e 5-fenil isoxazol-4-carboxilatos substituídos e não substituídos podem ser preparados conforme fornecido em *Tetrahedron* (2002) 58:8581 e patente US 4243406. Além disso, 1-(3-fenil isoxazol-5-il)etanonas substituídos e não substituídos (4, Y=Me) podem ser preparados conforme fornecido na patente EP 399645. Tiouréias 2 podem ser preparadas a partir de amina primária apropriada 6 através de procedimetos conhecidos, como reação com tiofosgene seguido pelo tratamento do cloreto resultante com amônia, reação com Fmoc-isotiocianato seguido pela desproteção com piperidina, reação com TMS-isocianato seguido pela desproteção com reagente de Lawesson ou reação com benzoil isotiocianato seguido pela hidrólise ácida. Aminas 6 podem ser preparadas pela alquilação de R<sup>1</sup>H com o material de partida funcionalizado apropriado 5, onde X é um grupo de saída como Cl, Br, I, ou OMs, e P é um grupo de proteção amina como BOC, CBZ ou ftaloil, seguido pela desproteção. Materias de partida 5 são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados pelos técnicos no assunto.

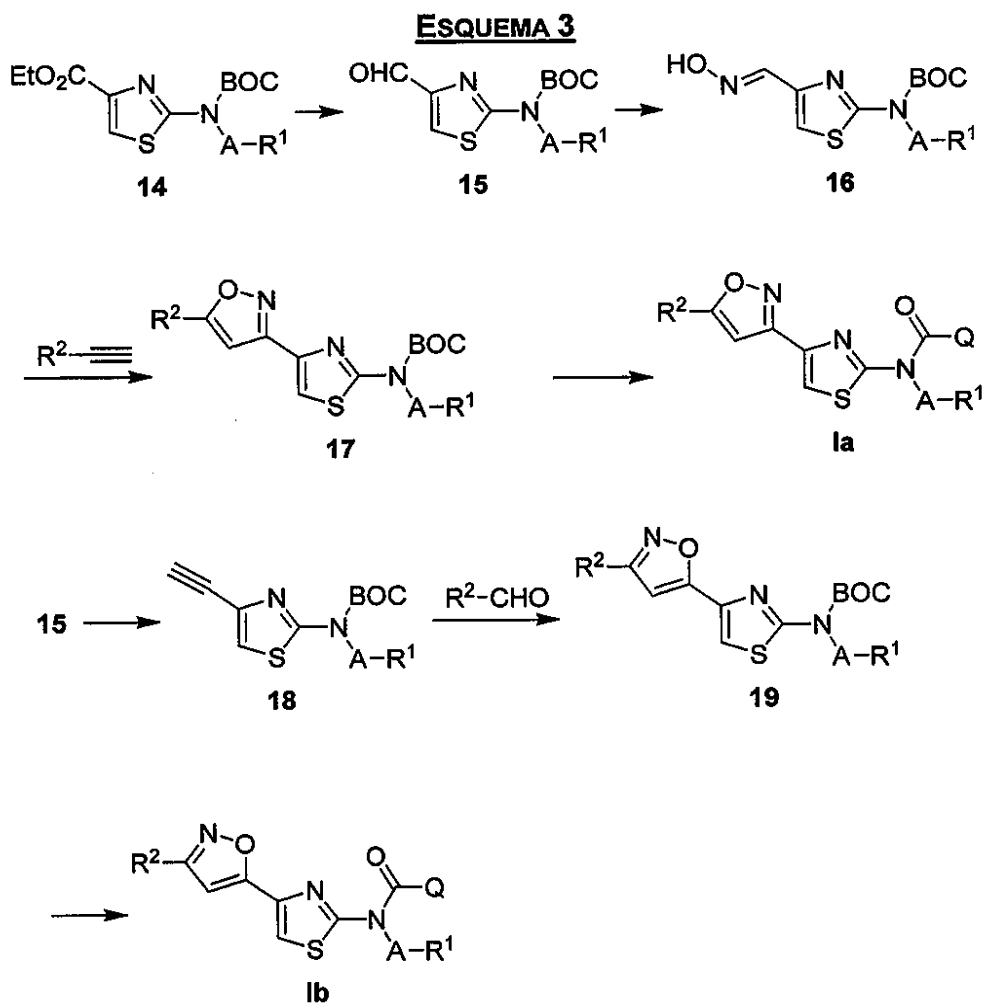
**ESQUEMA 1**

Compostos da invenção podem ser também preparados por procedimentos onde o grupo  $R^1$  é fixado mais tarde na sequência sintética, conforme ilustrado no Esquema 2. Uma amina funcionalizada como 7 e 11 pode ser transformada em 2-amino-4-isoxazolil tiazol 8 e 12, respectivamente, pelos procedimentos descritos acima. O composto 9 ( $X =$  um grupo de saída como Cl, Br ou OMs) pode ser preparado a partir de álcool 8 pela sulfonilação ou pela sulfonilação seguido pelo deslocamento de halogênio através de métodos conhecidos na técnica. A acilação para fornecer 10, seguido pela alquilação da amina  $R^1H$ , pode fornecer compostos denominados I. A conversão de 8 para 10 pode também ser realizada inicialmente pela acilação, seguida pela transformação da funcionalidade OH em um grupo de saída. De maneira similar, a hidrólise de 12 seguida pela acilação, ou acilação seguida pela hidrólise, pode fornecer o aldeído 13, que sob condições de alquilação redutivas, pode fornecer compostos de Fórmula I.

**ESQUEMA 2**

Alternativamente, compostos de fórmula I podem ser preparados por procedimentos onde o componente isoxazol é montado mais tarde na sequência sintética, conforme mostrado no Esquema 3. A síntese do éster aminotiazol de partida **14** pode surgir nos procedimentos descritos acima a partir de matérias de partida apropriados. A redução do grupo éster para fornecer o aldeído **15** pode ocorrer diretamente pelo tratamento com um agente de redução como DIBAL em baixas temperaturas (por exemplo,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ), ou pela primeira redução completa para o álcool primário seguido pela oxidação. A reação com hidroxilamina pode fornecer oxima **16**, que pode ser tratada com o alquino apropriado e hipocloreto de sódio, ou através de procedimentos similares relacionados acima, para produzir o isoxazoil tiazol **17**. A desproteção seguida pela acilação pode, então, fornecer compostos de fórmula Ia, onde o grupo isoxazolil é fixado à posição 4 do tiazolil na posição 3 do isoxazolil, ou seja, o carbono ligado ao nitrogênio. A transformação de **15** no tiazol acetilênico **18** pode ocorrer através de métodos

conhecidos por um técnico no assunto ou descritos em Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edição; Wiley & Sons: Nova York, (1999), páginas 581-583, e referências citadas neste). A síntese do isoxazolil tiazol **19** pode ser alcançada pela reação do aldeído  $R^2$  apropriado com hidroxilamina para formar um intermediário oxima, seguido pela reação com **18** sob condições de ciclização, como com hipoclorito de sódio, ou através de procedimentos similares relacionados acima. A desproteção seguida pela acilação pode, então, fornecer compostos de fórmula **1b**, onde o grupo isoxazolil é fixado à posição 4 do tiazolil na posição 2 do isoxazolil, ou seja, o carbono ligado ao oxigênio. Isômeros **1a** e **1b** são compostos da invenção incluídos na Fórmula I.



De acordo com certas realizações, entidades químicas da presente divulgação exibem atividade inibitória de enzima que utiliza ATP. Dessa forma, um uso importante das entidades químicas da presente divulgação inclui a administração de pelo menos uma entidade química da presente divulgação a um sujeito, como um humano. Esta administração serve para interromper, melhorar, reduzir o risco de adquirir, reduzir o desenvolvimento ou pelo menos um dos sintomas clínicos, reduzir o risco de desenvolvimento ou pelo menos um dos sintomas clínicos de doenças ou condições reguladas por enzimas que utilizam ATP, como proteínas quinases.

Por exemplo, a atividade da proteína quinase desregulada ou inadequadamente alta foi envolvida em muitas doenças resultantes da função celular anormal. A atividade da proteína quinase desregulada ou inadequadamente alta pode surgir, tanto diretamente como indiretamente, por exemplo, pela falha dos próprios mecanismos de controle de uma proteína quinase, relacionados, por exemplo, à mutação, superexpressão ou ativação inadequada da enzima, ou pela alta ou baixa produção de citocinas ou fatores de crescimento que também participam na transdução de sinal a montante ou a jusante da proteína quinase. Em todos esses casos, espera-se que a inibição seletiva da ação de uma proteína quinase possa ter um efeito benéfico.

De acordo com certas realizações, a presente divulgação refere-se aos métodos para tratar uma doença regulada por pelo menos uma enzima que utiliza ATP em um sujeito. As doenças reguladas por enzimas que utilizam ATP, por exemplo, aquelas em que a enzima que utiliza ATP participa da sinalização, mediação, modulação, controle ou está de outra forma envolvida nos processos bioquímicos que afetam a manifestação de uma doença. Em certas realizações, os métodos são úteis para tratar doenças reguladas por enzimas proteínas quinases. Doenças reguladas por proteínas quinases incluem, por exemplo, as seguintes classes gerais de doenças: câncer,

autoimunológica, metabólica, inflamatória, infecção, doenças do sistema nervoso central, doença neural degenerativa, alergia/asma, angiogênese, neovascularização, vasculogênese, cardiovascular e similares. Sem se limitar à teoria, exemplos específicos de doenças que se acredita, ou que são conhecidas por serem reguladas por enzimas proteína quinases, incluem, 5 rejeição de transplante, osteoartrite, artrite reumatóide, esclerose múltipla, diabetes, retinopatia diabética, asma, doença inflamatória do intestino, como doença de Crohn, colite ulcerativa, caquexia, doença renal, choque séptico, lúpus, diabetes mellitus, miastenia grave, psoríase, dermatite, eczema, 10 seborréia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, proteção de célula tronco durante quimioterapia, seleção *ex vivo* ou purificação *ex vivo* para transplante autólogo ou halogênico de medula, leucemia, incluindo, mas não se limitando a, leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica e leucemia linfoblástica crônica, câncer, incluindo, mas não se limitando a, câncer de 15 mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer renal, câncer de célula escamosa, glioblastoma, melanoma, câncer pancreático e sarcoma de Kaposi, doença ocular, doença da córnea, glaucoma, infecção bacteriana, infecções virais, infecções por fungo, doença cardíaca, infarto, obesidade, endometriose, arteriosclerose, estenose de 20 enxerto de veia, estenose de enxerto protético perianastomático, hiperplasia da próstata, doença pulmonar obstrutiva crônica, inibição de dano neurológico devido reparo de tecido, formação de tecido de cicatriz, cicatrização, doença pulmonar, neoplasma, degeneração macular.

Entidades químicas da presente divulgação são particularmente 25 úteis para o tratamento de câncer, incluindo, mas não se limitando a, glioblastoma, câncer de ovário, câncer de pulmão, carcinoma endometrial, carcinoma hepatocelular, melanoma, câncer colorretal, câncer de cólon, câncer do trato digestivo, câncer de pulmão, carcinoma de célula renal, de tireóide,

linfóide, câncer de próstata e câncer pancreático, tumores avançados, leucemia de célula cabeluda, melanoma, leucemia mielogênica crônica, de cabeça e pescoço avançados, câncer de célula escamosa, de célula renal metastática, linfoma não-Hodgkin, de mama metastático, adenocarcinoma de mama, melanoma avançado, pancreático, gástrico, de célula de pulmão não-pequena, de célula de pulmão pequena, carcinoma de célula renal, vários tumores sólidos, mieloma múltiplo, metastático de próstata, glioma maligno, câncer renal, linfoma, doença refratária metastática, mieloma múltiplo refratário, câncer cervical, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recorrente e câncer de cólon metastático.

Mais especificamente, cânceres que podem ser tratados por entidades químicas da presente divulgação, incluem, mas não se limitam a:

Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma, teratoma; Pulmão: carcinoma broncogênico (célula escamosa, célula pequena indiferenciada, célula grande indiferenciada, adenocarcinoma), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esôfago (escamoso, carcinoma celular, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estômago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), pâncreas (adenocarcinoma do duto, insulinooma, glucagonoma, gastrinooma, tumores carcinóides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinomas, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomyoma); Trato genitourinário: kidney (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores

adenomatóides, lipoma); Fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Osso: sarcoma osteogênico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula do retículo), mieloma múltiplo, cordoma de célula tumoral gigante maligno, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), cordoma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteóide e tumores de célula gigante; Sistema nervoso: crânio (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante, meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatose), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwanoma, retinoblastoma, tumores congênitos), medula espinhal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), colo do útero (carcinoma cervical, pré-tumor de displasia cervical), ovários (carcinoma ovariano (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso), tumores de célula de teca-granulosa, tumores de célula de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma celular escamoso, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma) vagina (carcinoma de célula clara, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrióide (rabdomyosarcoma embrionário), carcinoma da Trompa de Falópio); Hematológico: sangue (leucemia mielóide (aguda e crônica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica), doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkins (linfoma maligno); Pele: melanoma maligno, carcinoma de células basais, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, verruga displásica mole, lipoma, angioma, dermatofibroma, quelóide, psoríase e glândulas adrenais: neuroblastoma.

Entidades químicas da presente divulgação também podem ser

úteis para o tratamento de complexo da esclerose tuberosa.

Entidades químicas da presente divulgação também podem ser úteis para o tratamento de outras condições (por exemplo, doença inflamatória), incluindo, mas não se limitando a, artrite reumatóide, osteoartrite, 5 endometriose, arterioesclerose, estenose de enxerto de veia, estenose de enxerto protético perianastomático, hiperplasia de próstata, doença pulmonar obstrutiva crônica, psoríase, inibição de dano neurológico devido reparo de tecido, formação de tecido de cicatriz, cicatrização, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, infecções, particularmente bacterianas, virais, 10 retrovirais ou infecções parasíticas (pelo aumento de apoptose), doença pulmonar, neoplasma, doença de Parkinson, rejeição de transplante (como um imunossupressor), degeneração macular e choque séptico.

Entidades químicas da presente divulgação também podem ser úteis para o tratamento de doenças mediadas por, mas não limitadas a, 15 modulação ou regulação de proteínas quinases AKT, tirosinas quinases, serina/treonina quinases adicionais e/ou quinases com dupla especificidade.

Em certas realizações, uma composição farmacêutica pode incluir pelo menos uma entidade química da presente divulgação e pelo menos um agente terapêutico adicional apropriado para efetuar a terapia combinada. 20 Entidades químicas da presente divulgação também são úteis na combinação com agentes terapêuticos e agentes anticâncer. Um técnico no assunto seria capaz de discernir quais combinações de agentes seriam úteis, com base nas características específicas das drogas e no câncer envolvido. Muitos agentes quimioterapêuticos são atualmente conhecidos na técnica. Tais agentes 25 anticâncer incluem, mas não se limitam a, moduladores de receptores de estrógeno, agentes citostáticos/citotóxicos, agentes antiproliferativos, inibidores de pontos de controle do ciclo celular, inibidores da angiogênese, agentes terapêuticos direcionados a anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina

quinases, inibidores de treonina quinases, inibidores de histonas desacetilases, inibidores da proteína de choque térmico e inibidores de farnesil transferase. Entidades químicas da presente divulgação também são úteis na combinação com radioterapia.

5                   Exemplos de agentes ciyotástico/citotóxico, agentes antiproliferativos e inibidores de pontos de controle do ciclo celular incluem, mas não se limitam a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibro- modulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, 10 estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloreto de dibrospídio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminedicloro(2-metilpyridina)platina, benzilguanina, glufosfamida, GPXIOO, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu [di- amina-platina(II)]bis[ diamina(cloro)platina (II) ]tetracloreto, 15 diarizidinilespermina, trióxido arsênico, l-(11-dodecilamino-10-hidróxi undecil)- 3, 7 -dimetilxantina, zocubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-deamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidróxi-carminomicina, anamicina, galarubicina, elioafida, MENI0755 e 4-demetóxi-3-deamino-3-aziridinil-4- 20 metilsulfonil-daunorubicina.

Um exemplo de um composto ativado por hipoxia é a tirapazamina.

Exemplos de inibidores de proteossoma incluem, mas não se limitam a, lactacistina e MLN-341 (Velcade).

25                   Exemplos de agentes inibidores/estabilizadores de microtúbulos incluem paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'- didehidro-4' -desóxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPRI09881, BMSI84476, vinflunina e BMSI88797.

Alguns exemplos de inibidores de topoiomerase são topotecano, bicaptamina, irinotecano, robitecano, 6-etóxiopropionil- 3',4'-O-exo-benzilideno-cortrosina

5 "Inibidores de quinases" envolvidos na progressão mitótica incluem, mas não se limitam a, inibidores de aurora quinases, inibidores de quinases similares a Polo (PLK, em específico inibidores de PLK-1), inibidores de bub-1 e inibidores de bub-R1.

10 "Agentes antiproliferativos" incluem oligonucleotídeos de RNA e DNA antisense como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, e antimetabólitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina hidrato de sódio, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina.

15 Exemplos de agentes terapêuticos direcionados a anticorpos monoclonais incluem aqueles agentes terapêuticos que têm agentes citotóxicos ou radioisótopos ligados a uma célula cancerosa específica ou anticorpo monoclonal específico para célula alvo. Exemplos podem ser encontrados em várias referências (Krause e Van Etten, 2005 *New Eng. J. Med.* 353,172184) e incluem, mas não se limitam a, Bexxar, trastuzumabe (HERCEPTIN®),  
20 cetuximabe (ERBITUX®), ABX-EGF, 2C4, bevacizumabe (AVASTIN®), bortezomibe (VELCADE®), rituximabe (RITUXAN®).

25 Alguns exemplos específicos de inibidores de tirosina podem ser encontrados em várias referências (Krause e Van Etten, 2005 *New Eng. J. Med.* 353,172184; Brown e Small 2004 *Eur. J. Cancer* 40,707-721; Fabian *et al.* 2005 *Nat. Biotech.* 23,329-336) e incluem imatinibe (GLEEVEC®, STI571), gefitinibe (IRESSA®), BMS-354825, PKC412, PD 0173074, SU5402, MLN-518, CEP-701, SU5416, erlotinibe (TARCEVA®), CI-1033, CT2923, sunitinibe (SUTENT®, SU11248), GW-2016, EKB-569, ZD-6474, vatalanibe (PTK-787),

AMN107, ZD6474, CHIR-258, OSI-930, AZD0530, AEE788.

Alguns exemplos específicos de inibidores de serina/treonine quinases podem ser encontrados em diversas referências (Jackman et al. 2004 *Drug Disc Today. Ther. Strategies* 1,445-454; Fabian et al. 2005 *Nat. Biotech.* 23,329-336; Pearson e Fabbro 2004, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 4, 1113-1124) e incluem, mas não se limitam a, LY-333531, sorafenibe (BAY-43-9006), roscovitina (CYC202), CI-1040, ZM447439, CCI-779, RAD001, UNC01, VX680, AP23573.

Exemplos de inibidores de proteína de choque térmico incluem, mas não se limitam a, 17-AAG e 17-DMAG.

Exemplos de inibidores de histona desacetilases incluem, mas não se limitam a, MS-275, AN-9, derivados de apicidina, Baceca, CBHA, CHAPs, clamidocina, CS-00028, CS-055, EHT-0205, FK-228, FR-135313, G2M-777, HDAC-42, LBH-589, MGCD-0103, NSC-3852, PXD-101, piroxamida, derivados de SAHA, ácido suberanil hidroxâmico, tacedinalina, VX-563 e zebularina.

Exemplos de inibidores de farnesil transferase incluem, mas não se limitam a, lonafarnibe

Certas realizações da presente divulgação são dirigidas aos métodos para tratar doenças em um sujeito, que compreende a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de pelo menos uma entidade química da presente divulgação a um sujeito que necessite desse tratamento. Em algumas realizações, uma doença pode ser regulada por pelo menos uma enzima que utiliza ATP, como uma proteína quinase. Certas doenças podem ser reguladas por uma ou mais enzimas que utilizam ATP. Nesses casos, o tratamento da doença ou disfunção pode incluir a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de pelo menos uma entidade química da presente divulgação que inibe a atividade de uma ou mais

enzimas que utilizam ATP, ou mais de um composto da presente divulgação, sendo que cada composto inibe pelo menos uma enzima diferente que utiliza ATP.

Outras realizações da presente divulgação estão relacionadas aos métodos de inibição de pelo menos uma enzima que utiliza ATP, incluindo, por exemplo, uma proteína quinase. Em certas realizações, a enzima que utiliza ATP pode ser inibida pelo método de administrar a um sujeito pelo menos uma entidade química da presente divulgação, ou uma composição que compreende pelo menos uma entidade química da presente divulgação.

Em certas realizações, a presente divulgação refere-se a métodos para inibir a atividade de enzima que utiliza ATP pelo contato de pelo menos uma enzima que utiliza ATP com pelo menos uma entidade química da presente divulgação, como Teste de Quinase AKT-1 (Exemplo 6). As enzimas que utilizam ATP incluem enzimas fosfotransferases que catalisam a fosforilação de uma molécula biológica pela transferência de um grupo fosfato a partir de um substrato ATP. Enzimas que utilizam ATP incluem, por exemplo, sintases, ligases e quinases. Certos métodos da presente divulgação são úteis para inibir as enzimas proteínas quinases, incluindo, por exemplo, as seguintes enzimas proteínas quinases: quinases AKT1 e PIM1. Certos métodos da presente divulgação são úteis para inibir AKT1.

Alguns métodos da presente divulgação podem ser usados para inibir as enzimas que utilizam ATP que estão presentes em um organismo vivo, como um mamífero; contidas em uma amostra biológica como uma célula, cultura celular ou extrato destas, material de biópsia obtido de um mamífero ou extratos destes, e sangue, saliva, fezes, sêmen, lágrimas ou outros fluidos corporais ou extratos destes; contidas dentro de um reagente ou ligadas a um suporte físico. Em certas realizações, uma enzima que utiliza ATP pode regular uma doença ou disfunção e em outras realizações, a enzima que utiliza

ATP não pode regular uma doença ou disfunção.

De acordo com os métodos da presente divulgação, pelo menos uma enzima que utiliza ATP pode ser inibida pelo contato com pelo menos uma entidade química da presente divulgação. Enzimas que utilizam ATP *in vivo* 5 podem ser inibidas pela administração através de rotas e usando-se composições que compreendem pelo menos uma entidade química da presente divulgação. Para os sistemas *in vitro*, o contato de uma enzima que utiliza ATP com pelo menos uma entidade química da presente divulgação pode incluir, por exemplo, a combinação de reagentes líquidos ou a 10 combinação de um reagente e uma enzima que utiliza ATP e/ou um composto da presente divulgação fixado a um suporte sólido. A enzima que utiliza ATP e compostos da presente divulgação podem ser colocados em contato em qualquer dispositivo apropriado, como uma coluna de cromatografia por afinidade, um microarranjo, um dispositivo de microfluido, uma placa de teste 15 ou outros aparatos químicos e biotecnológicos usados para análises bioquímicas, testes, triagens e similares, como o Exemplo 6.

Em certas realizações, as composições farmacêuticas da presente divulgação podem ser administradas via oral, parenteral, por spray de inalação, tópica, retal, nasal, bucal, vaginal, via implante ou por qualquer outra 20 rota apropriada. As composições farmacêuticas da presente divulgação podem conter um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas realizações, o pH da formulação pode ser ajustado com os ácidos, bases ou tampões farmacêuticamente aceitáveis para aumentar a estabilidade do composto formulado ou da forma de entrega. O termo parenteral como usado 25 no presente pedido inclui técnicas de injeção ou infusão subcutânea, intracutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-arterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracranial.

Em certas realizações, compostos divulgados no presente pedido

podem ser entregues oralmente. Faixas adequadas de dosagens podem depender da potência dos compostos, mas geralmente podem variar de 0,1 mg até 20 mg de um composto por kilo de peso corporal. Dosagens apropriadas podem estar na faixa de 25 a 500 mg/dia e a dose administrada dos compostos pode ser ajustada para fornecer uma quantidade equivalente molar de composto no plasma de um sujeito. As faixas de dosagens podem ser facilmente determinadas por métodos conhecidos pelos técnicos no assunto.

Uma dosagem pode ser entregue em uma composição por uma única administração, por múltiplas aplicações, por liberação sustentada ou por liberação sustentada controlada, ou por qualquer outro intervalo apropriado e/ou taxas de liberação

Entidades químicas da presente divulgação podem ser avaliadas *in vitro* e *in vivo* para a atividade terapêutica ou profilática desejada antes do uso terapêutico em mamíferos. Por exemplo, testes *in vitro* podem ser usados para determinar se a administração de um composto específico da presente divulgação ou de uma combinação desses compostos é efetiva para, inibir a atividade de certas enzimas que utilizam ATP ou tratar pelo menos uma doença. Entidades químicas da presente divulgação também podem ser efetivas e seguras para uso em sistemas de modelo animal. Uma dose terapêuticamente efetiva de pelo menos uma entidade química da presente divulgação pode, em certas realizações, fornecer benefícios terapêuticos sem causar toxicidade substancial. A toxicidade de entidades químicas da presente divulgação pode ser determinada usando-se procedimentos farmacêuticos padrão e pode ser facilmente confirmada pelo técnico no assunto. A taxa de dose entre o efeito tóxico e terapêutico é o índice terapêutico. Entidades químicas da presente divulgação podem exibir altos índices terapêuticos para tratar doenças e disfunções. A dosagem de um composto da presente divulgação pode estar dentro da faixa de concentrações circulantes que

incluem uma dose efetiva com pouca ou nenhuma toxicidade.

Quando empregadas como farmacêuticos, entidades químicas da presente divulgação podem ser administradas na forma de composições farmacêuticas. Tais composições podem ser preparadas de uma forma bem conhecida na técnica farmacêutica e podem compreender pelo menos uma entidade química da presente divulgação.

Composições farmacêuticas da presente divulgação podem compreender uma quantidade terapeuticamente efetiva de pelo menos uma entidade química da presente divulgação e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável. Composições farmacêuticas da presente divulgação podem compreender, adicionalmente, pelo menos um composto adicional que aumenta a eficácia terapêutica de uma ou mais entidades químicas da presente divulgação. Por exemplo, tais compostos podem aumentar a eficácia terapêutica de entidades químicas da presente divulgação, aumentando efetivamente a concentração dos compostos no plasma. Sem se limitar à teoria, certos compostos podem diminuir a degradação das entidades químicas da presente divulgação antes da administração ou durante o transporte para o plasma ou no plasma. Certos compostos podem aumentar a concentração no plasma pelo aumento da absorção de compostos no trato gastrointestinal. Composições farmacêuticas da presente divulgação também podem incluir agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar uma doença ou disfunção.

Em certas realizações, uma composição farmacêutica pode incluir pelo menos uma entidade química da presente divulgação e pelo menos um agente terapêutico adicional apropriado para efetuar a terapia combinada.

Em algumas realizações, entidades químicas e composições da presente divulgação podem ser administradas por via oral. As composições podem ser preparadas de uma forma bem conhecida na técnica farmacêutica e

podem compreender pelo menos uma entidade química da presente divulgação. Em algumas realizações, as composições da presente divulgação contêm uma quantidade terapeuticamente efetiva de pelo menos uma entidade química da presente divulgação, que pode estar na forma purificada, junto com  
5 uma quantidade terapeuticamente efetiva de pelo menos um agente terapêutico adicional e uma quantidade adequada de pelo menos um excipiente aceitável, de forma que forneça a forma para administração apropriada ao sujeito.

Algumas realizações da presente divulgação são dirigidas às  
10 composições que contêm como ingrediente ativo, uma ou mais entidades químicas da presente divulgação associadas com excipientes farmacologicamente aceitáveis. Ao se fabricar certas composições da presente divulgação, o ingrediente ativo pode ser misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou incluído dentro de um carreador, que pode estar na forma  
15 de cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como diluente, o excipiente pode ser um material sólido, semisólido ou líquido, que age como um veículo ou meio para o ingrediente ativo. Dessa forma, por exemplo, as composições podem estar na forma de tabletes, pílulas, pós, pastilhas, sachês, cápsulas, elixir, suspensões, emulsões, soluções e xaropes  
20 contendo, por exemplo, de 1% a 90% em peso de pelo menos uma entidade química da presente divulgação usando-se, por exemplo, cápsulas de gelatina rígidas e macias.

Na preparação de uma composição, pode ser necessário moer o composto ativo para proporcionar o tamanho de partícula apropriado antes de  
25 combiná-lo com outros ingredientes. Se o composto ativo é insolúvel, o componente ativo geralmente pode ser moído a um tamanho de partícula menor que malha 200. Se o ingrediente ativo é solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado pela moagem para proporcionar uma distribuição

uniforme na formulação, por exemplo, malha 40.

Exemplos de excipientes adequados incluem, mas não se limitam a, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, resina de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, ciclodesxtrinas modificadas, celulose, água, xarope e metil celulose. Algumas composições podem, adicionalmente, incluir agentes lubrificantes como talco, estereato de magnésio, óleo mineral, agentes umectantes, emulsificantes e agentes de suspensão, agentes conservantes como metil e propilhidróxi benzoatos, agentes adoçantes e agentes aromatizantes. Composições da presente divulgação podem ser formuladas de forma que forneçam liberação rápida, sustentada ou lenta do ingrediente ativo após administração ao sujeito empregando-se procedimentos conhecidos na técnica.

Algumas composições da presente divulgação podem ser formuladas na forma de unidade de dose, cada dose contendo, por exemplo, 0,1 mg a 2 mg do ingrediente ativo. Como usado no presente pedido, "formas de unidade de dose" refere-se às unidades fisicamente separadas, adequadas como doses unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de material ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente, diluente, carreador e/ou adjuvante farmacologicamente adequado. Em certas realizações, as composições da presente divulgação podem ser formuladas na forma de doses múltiplas. A quantidade das entidades químicas da presente divulgação que podem ser combinadas com outros materiais e agentes terapêuticos para produzir composições da presente divulgação em uma forma de dose única irá variar dependendo do sujeito e do modo específico de administração.

No tratamento da doença, entidades químicas da presente

divulgação podem ser administradas em uma quantidade terapeuticamente efetiva. Deve-se entender, no entanto, que a quantidade do composto administrado será determinada por um médico, considerando-se as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a rota de administração escolhida, o composto atual administrado, a idade, peso e a resposta do sujeito, a severidade dos sintomas do sujeito e similares.

Para preparar composições sólidas como tabletes, o principal ingrediente ativo pode ser misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente divulgação. Ao se referir a estas composições de pré-formulação como homogêneas, entende-se que o ingrediente ativo está disperso igualmente por toda composição de forma que a composição possa ser rapidamente subdividida igualmente em formas de dose efetiva como tabletes, pílulas e cápsulas. A pré-formulação sólida pode então ser subdividida em formas de unidade de dose do tipo descrito acima contendo, por exemplo, de 0,1 mg a 2g do composto terapeuticamente efetivo da presente divulgação.

Os tabletes ou pílulas que compreendem certas composições da presente divulgação podem ser revestidos ou combinados de outra forma para fornecer uma forma de dose que proporcione vantagens de ação prolongada. Por exemplo, o tablete ou pílula pode compreender uma dose interna e um componente de dose externa, o último sendo na forma de um envelope sobre o anterior. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que tem a finalidade de resistir à desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto no duodeno, ou seja, liberado mais tarde. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas ou revestimentos entéricos, esses materiais incluem vários ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais, como goma-laca, álcool

celulose e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as composições da presente divulgação podem ser incorporadas para administração oral ou para injeção incluem soluções aquosas adequadamente aromatizadas como xaropes, 5 suspensões aquosas ou em óleo e emulsões aromatizadas em óleos comestíveis como óleo de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixir e veículos farmacologicamente similares.

Como usado no presente pedido, "derivado ou pró-droga farmacologicamente ativo" refere-se a qualquer sal farmacologicamente aceitável, 10 éster, sal de éster ou outro derivado de um composto da presente divulgação que, mediante administração a um receptor, é capaz de fornecer, tanto diretamente como indiretamente, um composto da presente divulgação ou um metabólito inibitório ativo ou resíduo deste. Exemplos de tais derivados ou pró-drogas incluem aqueles que aumentam a biodisponibilidade das entidades 15 químicas da presente divulgação quando esses compostos são administrados a um mamífero, por exemplo, permitindo que um composto administrado oralmente possa ser absorvido mais rapidamente no sangue, ou que aumente a entrega do composto parental a um compartimento biológico, por exemplo, o cérebro ou sistema linfático, relativo às espécies parentais.

20 Em certas realizações, os materiais aceitáveis para formulação podem ser não-tóxicos aos receptores nas dosagens e concentrações empregadas.

Em certas realizações, uma composição farmacêutica da presente divulgação pode conter materiais de formulação para modificar, manter ou 25 preservar, por exemplo, o pH, osmolaridade, viscosidade, transparência, cor, isotonicidade, odor, esterilidade, estabilidade, taxa de dissolução ou liberação, adsorção ou penetração da composição. Em certas realizações, materiais adequados para formulação incluem, mas não se limitam a, aminoácidos como

glicina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina; antimicrobianos; antioxidantes como ácido ascórbico, sulfito de sódio ou hidrogenosulfito de sódio; tampões como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos ou outros ácidos orgânicos; agentes de volume como manitol ou glicina; agentes quelantes como ácido etileno diamina tetra acético (EDTA); agentes complexantes como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina, hidróxipropil-beta-cyclodextrina, ou sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina; preenchimentos; monossacarídeos; dissacarídeos; e outros carboidratos como glicose, manose ou dextrinas; proteínas como albumina do soro, gelatina ou imunoglobulinas; coloração, agentes aromatizantes e de dissolução; agentes emulsificantes; polímeros hidrofílicos como polivinilpirrolidona; polipeptídeos de baixo peso molecular; contraion de formação de sal como sódio; conservantes como cloreto de benzalcônio, ácido benzóico, ácido salicílico, timerosal, álcool fenílico, metilparabeno, propilparabeno, clorexidina, ácido sórbico ou peróxido de hidrogênio; solventes como glicerina, propileno glicol ou polietileno glicol; álcoois de açúcar como manitol ou sorbitol; agentes de suspensão; tensoativos ou agentes ou agentes umectantes como pluronics, PEG, ésteres de sorbitan, polisorbatos como polisorbato 20, polisorbato 80, triton, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal; agentes para aumento da estabilidade como sacarose ou sorbitol; agentes para aumento da tonicidade como halóides de metal alcalino, como cloreto de sódio e potássio, manitol, sorbitol; veículos de entrega; diluentes; excipientes e/ou adjuvantes farmacêuticos (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edição, A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1990)).

25 Em certas realizações, a composição farmacêutica pode ser determinada por um técnico no assunto dependendo, por exemplo, da rota de administração pretendida, formato da entrega e dosagem desejada. Consulte, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, acima. Em certas

realizações, tais composições podem influenciar o estado físico, a taxa de liberação *in vivo* e a taxa de eliminação *in vivo* dos antibióticos da presente divulgação.

Em certas realizações, o principal veículo ou carreador em uma  
5 composição farmacêutica pode ser tanto de natureza aquosa como não-  
aquosa. Por exemplo, em certas realizações, um veículo ou carreador  
adequado pode ser água para injeção, solução salina fisiológica ou fluido  
cérebro-espinhal artificial, possivelmente suplementado com outras matérias  
comuns nas composições para administração parenteral. Em certas  
10 realizações, a mistura salina ou salina tamponada neutra como albumina do  
soro são também veículos exemplares. Em certas realizações, as  
composições farmacêuticas compreendem tampão Tris com pH 7 a 8,5 ou  
tampão acetato com pH 4 a 5,5, que podem, ainda, compreender sorbitol ou  
um substituto adequado deste. Em certas realizações, os tampões são usados  
15 para manter a composição a um pH fisiológico ou a um pH levemente mais  
baixo, tipicamente na faixa de pH de 5 a 8.

Em certas realizações, as composições farmacêuticas da  
presente divulgação podem ser selecionadas para entrega parenteral. Em  
outras realizações, as composições podem ser selecionadas para inalação ou  
20 para entrega através do trato digestivo, como oralmente. A preparação de tais  
composições farmacêuticas adequadas está dentro da técnica.

Em certas realizações, os componentes da composição podem  
estar presentes nas concentrações aceitáveis para os locais de administração.  
Em certas realizações, quando a administração parenteral é contemplada, uma  
25 composição terapêutica pode estar na forma de uma solução aquosa aceitável  
para aplicação parenteral e isenta de pirogênio, que compreende pelo menos  
uma entidade química da presente divulgação, com ou sem agentes  
terapêuticos adicionais, em um veículo farmacêuticamente aceitável. Em

outras realizações, um veículo para injeção parenteral pode ser água destilada estéril na qual pelo menos uma entidade química da presente divulgação, sem ou com pelo menos um agente terapêutico adicional é formulada como uma solução isotônica estéril, devidamente conservada. Em ainda outras  
5 realizações, a composição farmacêutica pode incluir o encapsulamento de pelo menos uma entidade química da presente divulgação com um agente, como microesferas injetáveis, partículas biodigeríveis, compostos poliméricos como ácido poliácético ou ácido poliglicólico, microesferas ou lipossomos, que podem fornecer a liberação controlada ou sustentada do composto da presente  
10 divulgação que pode, então, ser entregue através de injeção prolongada. Em certas realizações, os dispositivos implantáveis para entrega de droga podem ser usados para introduzir um composto da presente divulgação para o plasma de um sujeito, no órgão alvo ou para um local específico dentro do corpo do sujeito.

15 Em certas realizações, a composição farmacêutica pode ser formulada para inalação. Em certas realizações, um composto da presente divulgação, sem ou com pelo menos um agente terapêutico adicional, pode ser formulado como um pó seco para inalação. Em certas realizações, uma solução para inalação que compreende um composto da presente divulgação,  
20 sem ou com pelo menos um agente terapêutico adicional, pode ser formulado com um propulsor para entrega em aerossol. Em outras realizações, as soluções podem ser nebulizadas. Em ainda outras realizações, as soluções, pós ou filmes secos de entidades químicas da presente divulgação podem ser vaporizados ou entregues ao pulmão na forma de aerossol.

25 Em certas realizações, é contemplado que formulações podem ser administradas oralmente. Em certas realizações, um composto da presente divulgação, sem ou com pelo menos um agente terapêutico adicional que pode ser administrado oralmente, pode ser formulado com ou sem carreadores

normalmente utilizados para compor formas sólidas de dosagem, como tabletes e cápsulas. Em outras realizações, uma cápsula pode ser designada para liberar a porção ativa da formulação na região do trato gastrointestinal onde a biodisponibilidade pode ser maximizada e a degradação pré-sistêmica pode ser minimizada. Em ainda outras realizações, pelo menos um agente adicional pode ser incluído na formulação para facilitar a absorção do composto da presente divulgação e/ou quaisquer agentes terapêuticos adicionais na circulação sistêmica. Em certas realizações, diluentes, aromatizantes, ceras com baixo ponto de fusão, óleos vegetais, lubrificantes, agentes de suspensão, agentes de desintegração e aglutinantes podem ser empregados.

Em certas realizações, uma composição farmacêutica da presente divulgação pode incluir uma quantidade efetiva de entidades químicas da presente divulgação, sem ou com pelo menos um agente terapêutico adicional, em uma mistura com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável para a fabricação de tabletes. Em certas realizações, pela dissolução dos tabletes em água estéril ou outro veículo apropriado, as soluções podem ser preparadas na forma de dose unitária. Em certas realizações, excipientes adequados incluem diluentes, como carbonato de cálcio, carbonato de sódio ou bicarbonato, lactose ou fosfato de cálcio ou agentes aglutinantes, como amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco.

Em certas realizações, a frequência de dosagem deve levar em conta os parâmetros farmacocinéticos das entidades químicas da presente divulgação e/ou de quaisquer agentes terapêuticos adicionais na composição farmacêutica usada. Em certas realizações, um médico pode administrar a composição até que uma dosagem seja alcançada para atingir os efeitos desejados. A composição pode ser administrada como uma dose única, ou como duas ou mais doses, que podem conter ou não a mesma quantidade do

composto terapeuticamente ativo, ou como uma infusão contínua através de um dispositivo de implantação ou cateter. Refinamentos adicionais de uma dosagem apropriada podem ser feitos de forma rotineira pelos técnicos no assunto. Por exemplo, quantidades e regimes terapeuticamente efetivos  
5 podem ser determinados através do uso de um dado de resposta de dose apropriado.

Em certas realizações, a rota de administração da composição farmacêutica pode estar de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, via oral, injeção ou infusão por rota intravenosa, intraperitoneal, intracerebral  
10 (intraparenquimal), intracerebroventricular, intramuscular, intraocular, intra-arterial, intraportal ou intralesional; por sistemas de liberação contínua ou por dispositivos de implantação. Em certas realizações, as composições podem ser administradas por injeção de bolus, por infusão contínua ou por um dispositivo de implantação.

15 Em certas realizações, a composição pode ser administrada localmente através da implantação de uma membrana, esponja ou outro material apropriado no qual o composto desejado da presente divulgação foi absorvido ou encapsulado. Em certas realizações, onde o dispositivo de  
20 implantação é utilizado, este pode ser implantado em qualquer tecido ou órgão, e a entrega da molécula desejada feita por difusão, bolus com liberação em tempo determinado ou administração contínua.

Em certas realizações, pode ser desejável o uso de uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente divulgação, sem ou com pelo menos um agente terapêutico adicional, na forma  
25 *ex vivo*. Por exemplo, células, tecidos e/ou órgãos que foram removidos do sujeito são expostos a uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente divulgação, sem ou com pelo menos um agente terapêutico adicional, depois disso, as células, tecidos e/ou órgãos são

subsequentemente implantados de volta no sujeito.

As composições farmacêuticas, de acordo com a presente divulgação, podem adquirir uma forma adequada para administração oral, bucal, parenteral, nasal, tópica ou retal, ou uma forma adequada para  
5 administração por inalação ou insuflação.

As composições da presente divulgação podem ser, se desejado, apresentadas em uma embalagem ou dispositivo de dispensação que pode conter uma ou mais formas de unidade de dosagem contendo o ingrediente ativo. A embalagem ou dispositivo de dispensação pode estar acompanhado  
10 por instruções para dispensação.

A quantidade de um composto da presente divulgação necessária para o tratamento de uma condição específica pode variar dependendo do composto e da condição do sujeito a ser tratado. Em geral, dose diárias podem variar de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por exemplo, 0,01 mg/kg a 40 mg/kg por peso  
15 corporal, para administração oral ou bucal; de 10 ng/kg a 50 mg/kg por peso corporal, por exemplo, 0,001 mg/kg a 20 mg/kg por peso corporal, para administração parenteral; e de 0,05 mg a 1,000 mg para administração nasal ou administração por inalação ou insuflação.

Certas entidades químicas da presente divulgação e/ou  
20 composições da presente divulgação podem ser administradas como sistemas de liberação sustentada. Em certas realizações, as entidades químicas da presente divulgação podem ser entregues por administração de liberação sustentada por via oral. Em certas realizações, as entidades químicas da presente divulgação podem ser administradas, por exemplo, duas vezes ao dia  
25 e uma vez ao dia.

As entidades químicas da presente divulgação podem ser praticadas com várias formas diferentes de dosagem, que podem ser adaptadas para fornecer liberação sustentada e/ou prolongada de um

composto mediante administração oral. Exemplos de formas de dosagem de liberação sustentada e/ou prolongada incluem, mas não se limitam a, microesfereas que compreendem uma composição e/ou estrutura de liberação por dissolução ou difusão, uma bomba para liberação sustentada oral, 5 preparações com revestimento entérico, matrizes lipídicas para liberação de compostos, ceras para liberação de compostos, sistemas de entrega osmótica, matrizes poliméricas biodegradáveis, matrizes poliméricas difusíveis, uma pluralidade de pellets com tempo de liberação controlada e formas de dosagem osmótica.

10 Sem levar em consideração a forma específica da dosagem oral de liberação sustentada utilizada, os compostos e composições da presente divulgação podem ser liberados a partir da forma de dosagem sobre um período de tempo prolongado. Em certas realizações, as formas de dosagem oral de liberação sustentada podem fornecer uma quantidade terapeuticamente 15 efetiva de um composto da presente divulgação sobre um período de tempo de até pelo menos algumas horas. Em certas realizações, as formas de dosagem de liberação sustentada podem fornecer uma concentração constante terapeuticamente efetiva de um composto da presente divulgação no plasma de um sujeito por um período de tempo prolongado, como pelo menos algumas 20 horas. Em outras realizações, as formas de dosagem oral de liberação sustentada podem fornecer uma quantidade terapeuticamente efetiva controlada e constante de um composto da presente divulgação no plasma de um sujeito.

25 Formas de dosagem que compreendem composições e entidades químicas da presente divulgação podem ser administradas com certos intervalos, por exemplo, duas vezes ao dia e uma vez ao dia.

Faixas exemplares de dosagens para administração oral são dependentes da potência dos compostos da presente divulgação, mas

geralmente podem variar de 0,1 mg até 20 mg do composto por kilo de peso corporal. As faixas de dosagens podem ser facilmente determinadas por métodos conhecidos pelos técnicos no assunto.

Também são fornecidas formulações farmacêuticas embaladas.

5 Tais formulações embaladas incluem uma composição farmacêutica que compreende pelo menos uma entidade química da presente divulgação e instruções de uso da composição para tratar um mamífero (tipicamente um paciente humano). Em algumas realizações, as instruções são para uso da composição farmacêutica para tratar um paciente que sofre de uma doença  
10 responsiva à inibição de pelo uma enzima que utiliza ATP, como uma proteína quinase humana, por exemplo, quinase AKT1 e PIM1. São também fornecidas informações para prescrição, por exemplo, a um paciente ou serviço de saúde, ou um rótulo em uma formulação farmacêutica embalada. As informações para prescrição podem incluir, por exemplo, eficácia, dosagem e administração,  
15 contra-indicação e informações sobre reações adversas pertinentes à formulação farmacêutica.

Entidades químicas da presente divulgação podem ser avaliadas *in vitro* e *in vivo* para determinar e otimizar a atividade terapêutica ou profilática antes do uso nos sujeitos. Por exemplo, testes *in vitro* podem ser usados para  
20 determinar se a administração de um composto específico da presente divulgação ou de uma combinação desses compostos exibe eficácia terapêutica. Entidades químicas da presente divulgação também podem ser efetivas e seguras para uso em sistemas de modelo animal.

É desejável que uma dose terapeuticamente efetiva de um  
25 composto da presente divulgação forneça benefícios terapêuticos sem causar toxicidade substancial. A toxicidade de entidades químicas da presente divulgação pode ser determinada usando-se procedimentos farmacêuticos padrão e pode ser facilmente confirmada pelo técnico no assunto. A taxa de

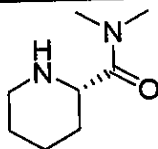
dose entre o efeito tóxico e terapêutico é o índice terapêutico. Em certas realizações, entidades químicas da presente divulgação podem exibir altos índices terapêuticos para tratar doenças e disfunções. Em certas realizações, a dosagem de um composto da presente divulgação pode estar dentro da faixa de concentrações circulantes que exibem eficácia terapêutica com nenhuma ou toxicidade limitada.

### EXEMPLOS

As realizações da presente divulgação podem ser mais bem definidas com uma consulta aos exemplos a seguir, os quais descrevem detalhadamente a preparações das entidades químicas da presente divulgação e dos testes para uso das mesmas na presente divulgação. Será evidente para os técnicos no assunto que muitas modificações, tanto nos materiais quanto nos métodos, podem ser praticadas sem se afastar do escopo da presente divulgação. Se uma abreviação não estiver definida, é que seu significado é amplamente aceito.

#### EXEMPLO 1

#### HIDROCLORETO DE (S)-N,N-DIMETILPIPERIDINO-2-CARBOXAMIDA



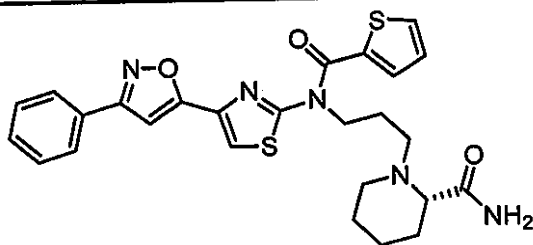
Para uma suspensão misturada do ácido (S)-(-)-1-Boc-2-piperidinoacarbóxico (750 mg; 3,2 mmol); o reagente BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio) (2,16 g; 4,9 mmol) e hidrocloreto de dimetilamina (399 mg; 4,9 mmol) em acetonitrila (50 mL) foram adicionados a tietilamina (0,9 mL; 6,5 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente, por toda a noite e, então, concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etil (150 ml) e lavado com hidrogenosulfato de potássio (150 mL), bicarbonato de sódio saturado (150 ml)

e salmoura (150 ml). Os compostos orgânicos foram secos com sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida em gel de sílica (10 g) eluído com acetato/hexanos de etil (2:1) para formar (S)-*tert*-butil-2-(dimetoxicarbamoil)piperidina-1-carboxilato (700 mg) como um óleo claro viscoso.

Para uma solução de (S)-*tert*-butil-2-(dimetoxicarbamoil)piperidina-1-carboxilato (700 mg; 2,73 mmol) em acetato de etil (10 ml) foi adicionado 2N de HCl em dietil éter (10 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 h, depois desse período o composto da titulação precipitou da mistura de reação como uma goma. O sobrenadante foi decantado e os resíduos foram triturados com dietil éter (2 x 50 ml) para formar o composto de titulação como um sólido branco. Esse e outros cloretos de amina resultantes, preparados de forma similar, foram usados diretamente em reações posteriores.

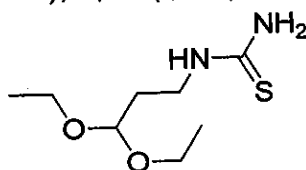
## EXEMPLO 2

### HIDROCLORETO DE (S)-1-(3-(N-(4-(3-FENILISOXAZOL-5-IL)TIAZOL-2-IL)TIOFENO-2-CARBOXAMIDO)PROPIL)PIPERIDINA-2-CARBOXAMIDA 101

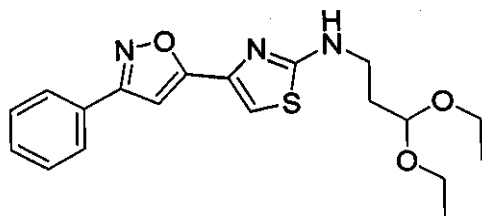


Uma mistura de 1-amino-3,3-dietoxipropano (13,1 g; 88,8 mmol) e isotiocianato de 9-fluorenilmetoxicarbonil (25,0 g; 88,8 mmol) em clorofórmio seco (200 ml) foi misturado em temperatura ambiente durante 2h, depois desse período os testes de TLC (4:1 hexanos/acetato de etil) indicaram que a reação estava completa. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo resultante foi suspenso em acetato de etil (400 ml) seguido pela adição de piperidina (13,2 ml; 133,0 mmol). Depois de agitado em temperatura ambiente, durante 15 h, a

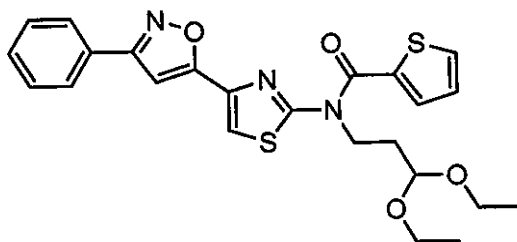
reação foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi cromatografado em gel de sílica (800 ml) eluído com uma fase de gradiente móvel de hexanos/acetato de etil (3:1 a 0:100). Todas as frações que continham o produto desejado foram combinadas e concentradas a vácuo para formar o 1-(3,3-dietoxipropil)tiouréia (17,6 g) como um óleo viscoso alaranjado que se cristalizou lentamente e de forma constante.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,71 (br s, 1H); 6,08 (br s, 1H); 5,55 (br s, 1H); 4,61 (t, 1H); 3,68 (m, 2H); 3,52 (m, 2H), 3,28 (br s, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,24 (t, 6H).



Uma mistura de 1-(3,3-dietoxipropil)tiouréia (15,5 g; 75,1 mmol) e diisopropiletilamina (26,2 ml; 150,5 mmol) foi preparada em dioxano (500 ml) ao qual foi adicionado 2-bromo-1-(3-fenilisoxazol-5-il)etanona (20,0 g; 75,1 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 1 h, depois desse período as análises de TLC (hexanos/acetato de etil 1:1) indicaram que a reação estava completa. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi precipitado em acetato de etil (200 ml) e lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 ml) e cloreto de sódio aquoso saturado (100 ml). Os compostos orgânicos foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo formando um sólido castanho. O resíduo foi precipitado em acetonitrila a quente (150 ml) e o produto desejado cristalizado como um sólido castanho claro. Os cristais foram lavados com acetonitrila a frio para formar *N*-(3,3-dietoxipropil)-4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-amina (14,1 g) como um sólido castanho claro (mp 92-3 °C).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (m, 2H); 7,46 (m, 3H); 7,09 (s, 1H); 6,87 (s, 1H); 5,80 (m, 1H); 4,66 (t, 1H); 3,71 (pent, 2H); 3,52 (pent, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,26 (t, 6H). Análises de TLC (hexanos/acetato de etil 2:1)  $R_f = 0,44$ .

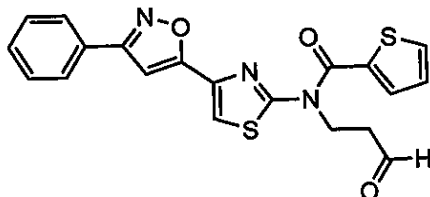


Um tubo de ensaio de vidro de microondas de 20 ml foi preenchido com *N*-(3,3-dietoxipropil)-4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-amina (2,0 g; 5,3 mmol), clorofórmio (7 mL), diisopropiletilamina (5,0 ml) e cloreto de tiofeno-2-carbonil (2,0 ml; 18,7 mmol). A reação foi agitada por 1600 s a 140 °C. Um total de sete reações idênticas foi realizado, as quais processaram um total de 14 g da amina de partida. As misturas de reação bruta combinadas foram lavadas com sulfato de potássio aquoso saturado (200 ml), bicarbonato de sódio aquoso saturado (200 ml) e cloreto de sódio aquoso saturado (200 ml). Os compostos orgânicos foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo para formar o produto bruto como um óleo castanho. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica (600 ml) eluído com uma fase de gradiente móvel de hexanos/acetato de etil (5:95 a 20:80), que resultou em um semi-sólido amarelo pegajoso. O material resultante foi triturado com dietil éter (200 ml) para resultar em *N*-(3,3-dietóxiopropil)-*N*-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida (15 g) como um sólido cremoso colorido (mp 100-110 °C). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (m, 3H); 7,67 (m, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,49 (m, 3H); 7,17 (m, 1H); 6,90 (s, 1H); 4,67 (m, 3H); 3,72 (pent, 2H); 3,55 (pent, 2H); 2,35 (m, 2H); 1,25 (t, 6H). Análises de TLC (hexanos/acetato de etil 2:1) R<sub>f</sub> = 0,62.



Uma mistura de *N*-(3,3-dietóxiopropil)-*N*-(4-(3-fenilisoxazol-5-

il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida (8,0 g) em dioxano (70 ml), a 0 °C, foi tratada com HCl em dietil éter (2M, 70 ml). Depois de agitado por 1,5 h em temperatura ambiente, a suspensão resultante foi cuidadosamente interrompida com bicarbonato de sódio aquoso saturado (300 ml) e o produto  
 5 foi extraído com dietil éter (2 x 150 ml). Os compostos orgânicos combinados foram secos com sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. Os sólidos resultantes foram triturados com dietil éter (100 ml) para formar *N*-(3-oxopropil)-*N*-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida (12,6 g) como um sólido cremoso colorido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,95 (s, 1H); 7,91 (m,  
 10 2H); 7,68 (m, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,19 (m, 2H); 6,92 (s, 1H); 4,85 (t, 2H); 3,22 (t, 2H). Análises de TLC (hexanos/acetato de etil 2:1) R<sub>f</sub> = 0,36. LC/MS (APCI) m/z 410,2 [M+H].



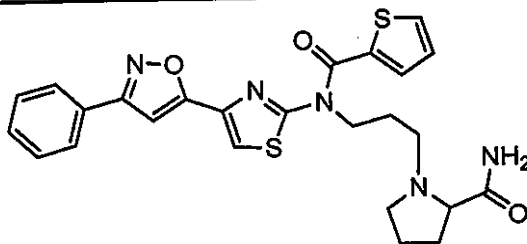
Uma mistura de *N*-(3-oxopropil)-*N*-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-  
 15 il)tiofeno-2-carboxamida (6,0 g, 14,6 mmol) e ácido acético glacial (30 ml) em 1,2-dicloroetano (90 ml) foi misturada em temperatura ambiente. Em um recipiente para uma segunda reação foi colocado (*S*)-piperidina-2-carboxamida (1,8 g, 15,8 mmol) e ácido acético glacial (30 ml) em 1,2-dicloroetano (90 ml). Depois de 10 min de agitação, o triacetóxi-borohidrido de sódio (4,6 g, 22,0  
 20 mmol) foi, então, adicionado à solução de amina. A solução de amina foi, então, adicionada diretamente à garrafa que continha o substrato de aldeído e agitada em temperatura ambiente por 10 min. A mistura da reação foi interrompida com água (100 ml) e lavada com sulfato de potássio aquoso saturado (150 ml), bicarbonato de sódio aquoso saturado (150 mL), seco em  
 25 sulfato de sódio, filtrado e concentrado a vácuo para resultar em um resíduo

amarelo claro. O material bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (600 ml), eluído com um gradiente de fase móvel de diclorometano (100 %) para acetato de etil (100%) e finalmente acetato de metanol/etil (5:95). Todas as frações que continham o produto desejado foram combinadas e concentradas a vácuo para formar um sólido branco. A amina livre foi dissolvida em diclorometano (30 ml) no qual foi adicionado HCl em dietil éter (2M, 40 ml), que resultou na formação imediata de um precipitado. Depois de 30 min, o sobrenadante foi decantado a partir dos sólidos resultantes e o resíduo foi triturado com dietil éter (200 ml). Os sólidos foram coletados e secos durante a noite a vácuo. Os sólidos resultantes foram dissolvidos em uma mistura de acetonitrila/água (50 mL; 1:1 v/v) e liofilizados, o que resultou em hidrocloreto **101** (S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida)propil)piperidina-2-carboxamida (5,8 g) como um liofilato. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (m, 2H); 7,86 (m, 1H), 7,83 (s, 1H); 7,71 (m, 1H); 7,49 (m, 3H); 7,29 (s, 1H); 7,20 (m, 1H); 4,52 (m, 2H); 3,91 (br d, 1H); 3,79 (br d, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,17 (br t, 1H); 2,51 (m, 2H); 2,22 (br d, 1H); 2,02-1,75 (m, 3H); 1,64 (m, 1H), Análise de TLC (clorofórmio/metanol/ hidróxido de amônio concentrado 93:6:1) R<sub>f</sub> = 0,46. LC/MS (APCI) m/z 522,4 [M+H]. Tempo de retenção em HPLC (Método A) = 5,92 min. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -15 ° (c 1,0, MeOH).

20

**EXEMPLO 3**

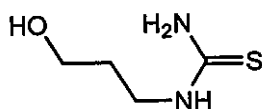
**1-(3-(N-(4-(3-FENILISOXAZOL-5-IL)TIAZOL-2-IL)TIOFENO-2-CARBOXAMIDO)PROPIL)PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDA 102**



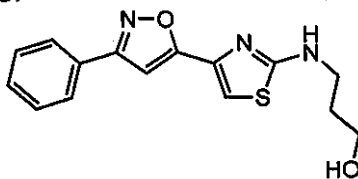
Uma solução de 3-amino-1-propanol (1,67 mL, 22 mmol) em clorofórmio (100 mL) foi tratada com peneiras moleculares de 4Å (3 g) durante

25

72 h, filtrada e FMOC-isotiocianato (6,18 g, 22 mmol) foi adicionado ao filtrado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, então, concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc (100 mL) e piperidina (3,27 mL, 33 mmol) foi adicionada. A mistura da reação foi mantida  
 5 em temperatura ambiente por 30 min, então, o precipitado formado foi filtrado, lavado com EtOAc e seco em vácuo para fornecer 1-(3-hidroxiopropil)tiouréia (2,42 g) como um sólido branco.

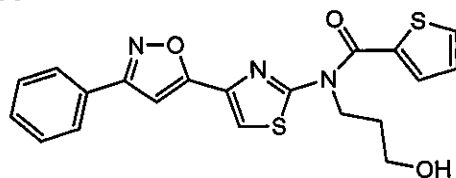


Uma mistura de 2-bromo-1-(3-fenilisoxazol-5-il)etan-1-ona (795  
 10 mg, 2,99 mmol) e a tiourea preparada acima (400 mg; 2,99 mmol) foi dissolvida em dioxano seco (8 ml). A mistura da reação foi agitada em 80 °C durante 2 h, resfriada em temperatura ambiente e, então, concentrada a vácuo. O precipitado formado foi filtrado, lavado com dioxano e dissolvido em clorofórmio (50 ml). A mistura foi lavada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso a 5% e salmoura, seco em  
 15 MgSO<sub>4</sub> e evaporado a vácuo. O resíduo resultante foi cristalizado a partir da mistura de éter/hexano (1:5) para fornecer 3-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-ilamino)propan-1-ol (681 mg) como um sólido de cor creme.



Uma mistura de aminotiazol preparada acima (671 mg; 2,23  
 20 mmol) e N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,1 ml; 4,46 mmol) foi dissolvida em clorofórmio seco (30 ml). A mistura foi agitada em um frasco de pressão em 80 °C por 30 min e resfriada até temperatura ambiente. N,N-Diisopropiletilamina (1,55 mL; 8,92 mmol) foi adicionada, seguido pela adição de cloreto de 2-tiofenocarbolil (572 µl; 5,36 mmol). A mistura de reação foi irradiada em um  
 25 forno de microondas (potência máxima 250W, 120 °C) por 30 min e resfriada

até temperatura ambiente. A solução resultante foi lavada com água (30 ml x 2) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em DMSO (2 ml) e sujeito à purificação em HPLC (YMC-Pack ODS\_A coluna C-18 (30 mm x 100 mm), taxa de fluxo = 45 mL/min, volume de injeção = 2 mL, fase móvel A: 100% de água; 0,1 de ácido trifluoroacético (TFA); fase móvel B: 100% acetronitrila; 0,1% TFA; gradiente de diluição de 0% B para 90% B por 90 min) para fornecer *N*-(3-hidroxiopropil)-*N*-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida (565 mg) como um sólido de cor creme.



Uma mistura de álcool preparada acima (230 mg; 0,56 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (293  $\mu$ l; 1,68 mmol) foi dissolvida em diclorometano (25 ml) e resfriada a 0 °C, seguida pela adição de cloreto de metanosulfonil (130  $\mu$ l; 1,68 mmol). A temperatura da mistura de reação foi aumentada para a temperatura ambiente e a agitação continuou por mais 2 h. A mistura de reação foi lavada com água (30 ml x 2) e evaporada com tolueno (20 ml x 2). O óleo resultante foi usado bruto no próximo passo, sem purificação adicional.

Em uma "glove box" (isolador) sob nitrogênio, uma mistura de hidrocloreto de amina D,L prolina (3 mg; 0,02 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (7  $\mu$ L; 0,04 mmol) foi dissolvido em NMP (200  $\mu$ l) seguido pela adição da solução do mesilato bruto preparado acima (10 mg; 0,2 mmol) em NMP (100  $\mu$ l). A mistura de reação foi mantida em temperatura ambiente por toda a noite e a solução resultante foi purificada por HPLC (Phenomenex Synergi coluna 4  $\mu$ m Max-RP (10 mm x 50 mm); taxa de fluxo = 6 ml/min; volume de injeção = 100  $\mu$ L; fase móvel A: água a 100%; ácido trifluoroacético (TFA) a 0,1%; fase móvel B: acetonitrila a 100%; ácido trifluoroacético a 0,1%, gradiente de diluição de 5% de B para 100% de B durante 6 min) para fornecer 1-(3-(*N*-(4-(3-

fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida)propil)pirrolidina-2-carboxamida 102 (0,4 mg) como um filme fino. LC/MS (ESI) m/z 508,3 [M+H]. Tempo de retenção do HPLC (Método B) = 2,80 min.

#### EXEMPLO 4

##### CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

5

As seguintes condições analíticas de HPLC e de MS foram usadas para a caracterização dos produtos químicos na presente divulgação. Os íons MS foram detectados usando-se uma ionização de pressão atmosférica de produto químico Perkin-Elmer Sciex API-150 MCA, espectrômetro de massa quádruplo simples com interface para um sistema de HPLC Agilent HP 1100.

10

**Método A:** Coluna analítica (4,6 mm x 100 mm) Symmetry C8(2); taxa de fluxo = 2,0 mL/min; volume de injeção = 30 µl, fase móvel A: água a 100%; TFA a 0,1%; fase móvel B: acetonitrila a 100%; TFA a 0,1%; gradiente de diluição de 5% de B a 95% de B durante 10,0 min, com um estágio em 95% de B durante 4,3 min, então, retorna para 5% de B por 0,01 min e finalmente o equilíbrio a %% de B durante 1,67 min.

15

**Método B:** Coluna analítica (4,6 mm x 50 mm) Phenomenex Chromolith SpeedRod RP-18e C18; taxa de fluxo = 1,5 mL/min; volume de injeção = 15 – 20 µl, fase móvel A: água a 100%; ácido trifluoroacético (TFA) a 0,1%; fase móvel B: acetonitrila a 100%; ácido trifluoroacético (TFA) a 0,1%; gradiente de diluição de 5% de B a 100% de B durante 4,2 min, com um estágio em 100% de B durante 1 min, então, o equilíbrio para 5% de B durante 0,8 min.

20

25

#### EXEMPLO 5

Os compostos listados nas Tabelas 1 e 2 foram preparados pelos procedimentos gerais como demonstrados nos exemplos, utilizando os materiais de partida adequados.

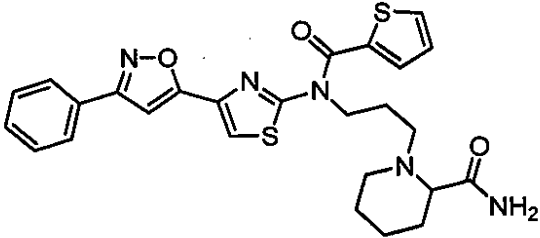
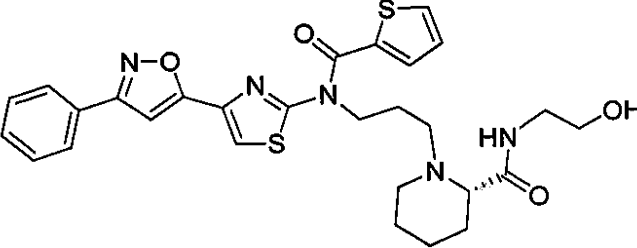
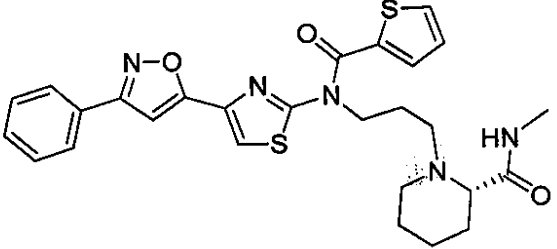
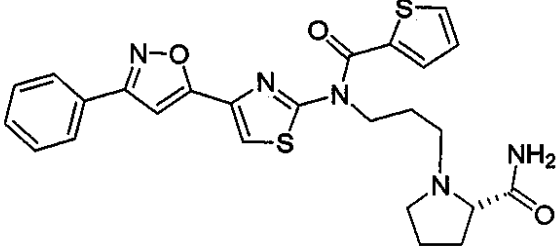
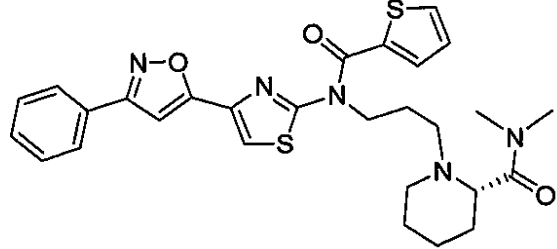
**TABELA 1**

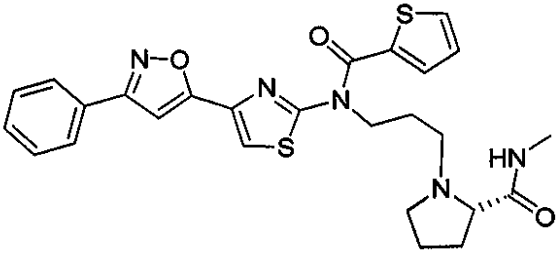
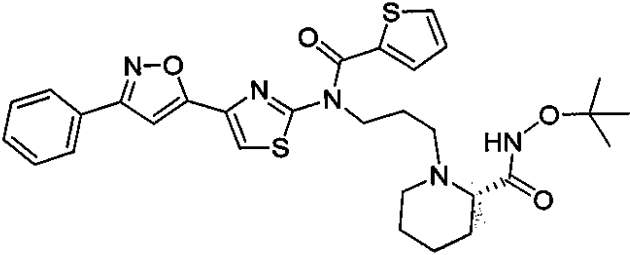
Nº	Nome na ChemDraw 8.0	Método de Síntese	LC/MS (APCI) m/z 410,2 [M+H].	Tempo de Retenção em HPLC (min)	Método HPLC
103	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-hidróxi piperidina-2-carboxamida	Exemplo 1	538,1	5,22	A
104	1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxamida	Exemplo 2	522,3	2,81	B
105	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-(2-hidróxi etil)piperidina-2-carboxamida	Exemplo 1	566,3	5,17	A
106	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida	Exemplo 1	536,0	4,99	A
107	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxamida	Exemplo 1	508,2	10,1	A

Nº	Nome na ChemDraw 8.0	Método de Síntese	LC/MS (APCI) m/z [M+H].	Tempo de Retenção em HPLC (min)	Método HPLC
108	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dimetilpiperidina-2-carboxamida	Exemplo 1	550,1	5,12	A
109	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida	Exemplo 2	522,3	2,94	B
110	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-tert-butóxi piperidina-2-carboxamida.	Exemplo 1	594,2	5,40	A

TABELA 2

Nº	Nome na ChemDraw 8.0	Estrutura
103	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-hidróxi piperidina-2-carboxamida	

Nº	Nome na ChemDraw 8.0	Estrutura
104	1-(3-(N-(4-(3-fenilisoazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxamida	
105	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-(2-hidróxi etil)piperidina-2-carboxamida	
106	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida	
107	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxamida	
108	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dimetilpiperidina-2-carboxamida	

Nº	Nome na ChemDraw 8.0	Estrutura
109	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida	
110	(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-tert-butóxi piperidina-2-carboxamida.	

### EXEMPLO 6

#### TESTE DE QUINASE AKT-1

A atividade dos compostos descritos na presente invenção pode ser determinada pelo teste de quinase a seguir, o qual mede a fosforilação de um peptídeo marcado de modo fluorescente pela AKT-1 ativa recombinante humana completa por polarização fluorescente usando-se um kit IMAP disponível comercialmente.

Os materiais do teste são obtidos de um Kit de Massa para Teste de AKT IMAP, produto #R8059, da Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Os materiais do kit incluem um Tampão de Reação IMAP (5x). O Tampão de Reação IMAP diluído 1x contém Tris-HCL a 10 mM, pH 7.2, MgCl<sub>2</sub> a 10 mM, BSA a 0,1%, NaN<sub>3</sub> a 0,05%. O DTT é rotineiramente adicionado a uma concentração final de 1 mM imediatamente antes do uso. Também está incluído o Tampão de Ligação IMAP (5x) e o Reagente de Ligação IMAP. A Solução de Ligação é preparada como uma diluição de 1:400 do Reagente de Ligação IMAP em Tampão de Ligação IMAP.

O Substrato da AKT marcado com fluorescina (Crosstide) tem a

sequência (FI)-GRPRTSSFAEG. Uma solução de estoque de 20  $\mu\text{M}$  é feito com Tampão de Reação IMAP 1x.

As placas incluem uma Costar 3657 (382 poços feita de polipropileno e apresenta um fundo em V branco) que é usada para a diluição do composto e para o preparo da mistura do composto ATP. A placa de teste é  
5 uma Packard ProxyPlate™-384 F.

A AKT-1 é preparada a partir da AKT-1 recombinante humana completa que é ativada com a PDK1 e com a quinase 2 MAP.

Para realizar o teste, as soluções de estoque dos compostos em  
10 10 mM em DMSO são preparadas. As soluções de estoque e o composto controle são diluídas em série em 1:2, nove vezes, em DMSO (10  $\mu\text{l}$  do composto + 10  $\mu\text{l}$  de DMSO) que resulta em séries de diluição de 50x sobre a faixa de dose desejada. Depois, alíquotas de 2,1  $\mu\text{l}$  dos compostos em DMSO são transferidas para uma placa Costar 3657 que contém 50  $\mu\text{l}$  de 10,4  $\mu\text{M}$  de  
15 ATP em Tampão de Reação IMAP 1x contendo DTT a 1 mM. Após a mistura completa, alíquotas de 2,5  $\mu\text{l}$  são transferidas para uma placa ProxyPlate™-384 F.

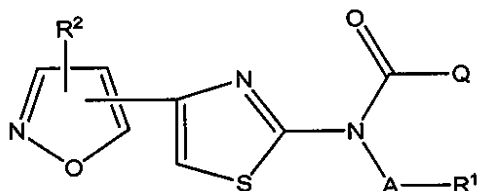
O teste é iniciado pela adição de alíquotas de 2,5  $\mu\text{l}$  de uma solução contendo 200 nM de substrato de peptídeo marcado  
20 fluorescentemente e AKT-1 a 4 nM. A placa é centrifugada por 1 minuto a 1000 G e incubada durante 60 minutos em temperatura ambiente. A reação é, então, interrompida pela adição de 15  $\mu\text{l}$  de Solução de Ligação, centrifugada novamente e incubada por um período adicional de 30 minutos em temperatura ambiente, antes da leitura em um Contador Victor 1420 Multilabel HTS  
25 configurado para medir a polarização fluorescente.

Outras realizações da presente divulgação serão evidentes para os técnicos no assunto, a partir da consideração do relatório descritivo e da prática da presente divulgação revelada no presente pedido. A especificação e

os exemplos devem ser considerados apenas como exemplos, com um verdadeiro escopo e espírito da presente divulgação sendo indicada pelas reivindicações a seguir.

**REIVINDICAÇÕES**

1. COMPOSTO, de Fórmula I:



e sais farmacologicamente aceitáveis, quelatos, complexos não-covalentes e misturas dos mesmos, em que:

$R^1$  é um anel cicloheteroalquil com 5 a 7 membros que opcionalmente inclui 1 ou 2 heteroátomos adicionais escolhidos a partir de O, S e N no anel e onde o anel é, ainda, substituído por um grupo  $R^3$ ;

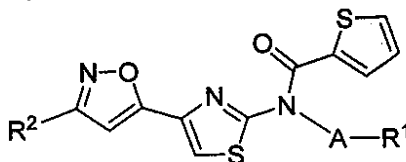
$R^2$  é escolhido a partir de fenil e fenil substituído;

10  $Q$  é escolhido a partir de tienil e tienil substituído;

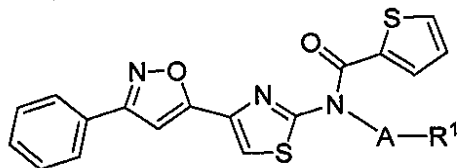
$A$  é escolhido a partir de 1,3-propileno e 1,4-butileno; e

$R^3$  é  $-C(O)NR^4R^5$ , sendo que  $R^4$  e  $R^5$  são independentemente escolhidos a partir de hidrogênio, hidróxi, hidróxi etil, alquil inferior e alcóxi inferior.

- 15 2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



20

4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é escolhido a partir de pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina e morfolina, cada um destes é, ainda, substituído por um grupo  $R^3$ .

5 5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é escolhido a partir de piperidina, ainda, substituído por um grupo  $R^3$ .

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  é hidrogênio.

10 7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^5$  é escolhido a partir de hidrogênio, hidróxi, hidróxi etil e alquil inferior.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que  $R^5$  é escolhido a partir de hidrogênio, hidróxi, hidróxi etil e metil.

15 9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é fenil.

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Q é tienil.

20 11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é 1,3-propileno.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é um inibidor de pelo menos uma enzima que utiliza ATP.

25 13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma enzima que utiliza ATP é escolhida a partir de uma proteína quinase humana.

14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a proteína quinase humana é escolhida a partir

de quinases AKT1 e PIM1.

15. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a proteína quinase humana é AKT1.

16. PELO MENOS UMA ENTIDADE QUÍMICA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto de Fórmula I é escolhido a partir de:

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-hidróxi piperidina-2-carboxamida;

1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-(2-hidróxi etil)piperidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dimetilpiperidina-2-carboxamida;

1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida; e

(S)-1-(3-(N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-tert-butóxi piperidina-2-carboxamida.

17. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, que compreende pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade

terapeuticamente efetiva de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

18. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que compreende, ainda, um agente terapêutico adicional apropriado para efetuar a terapia combinada.

19. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o dito pelo menos um agente terapêutico adicional apropriado para efetuar a terapia combinada é escolhido a partir de moduladores de receptores de estrógeno, agentes citostáticos/citotóxicos, agentes antiproliferativos, inibidores de pontos de controle do ciclo celular, inibidores da angiogênese, agentes terapêuticos direcionados a anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinases, inibidores de serina-treonina quinases, inibidores de histonas desacetilases, inibidores da proteína de choque térmico e inibidores de farnesil transferases.

20. MÉTODO, para tratar câncer em um paciente que necessite de tal tratamento, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente efetiva de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o câncer é glioblastoma, câncer de ovário, câncer de mama, carcinoma endometrial, carcinoma hepatocelular, melanoma, câncer colorretal, câncer de cólon, câncer do trato digestivo, câncer de pulmão, de tireóide, linfóide, câncer de próstata, tumores avançados, leucemia de célula cabeluda, melanoma, leucemia mielogênica crônica, de cabeça e pescoço avançados, câncer de célula escamosa, de célula renal metastática, linfoma não-Hodgkin, de mama metastático, adenocarcinoma de mama, melanoma avançado, pancreático, gástrico, de pulmão de células não-pequenas, de pulmão de células pequenas, carcinoma de célula renal, mieloma múltiplo, de próstata metastático, glioma maligno, câncer renal, linfoma, doença refratária metastática, mieloma múltiplo refratário,

câncer cervical, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recorrente ou câncer de cólon metastático.

21. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que compreende, ainda, a administração de pelo menos um agente terapêutico adicional apropriado para efetuar a terapia combinada.

22. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o dito pelo menos um agente terapêutico adicional apropriado para efetuar a terapia combinada é escolhido a partir de moduladores de receptores de estrógeno, agentes citostáticos/citotóxicos, agentes antiproliferativos, inibidores de pontos de controle do ciclo celular, inibidores da angiogênese, agentes terapêuticos direcionados a anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinases, inibidores de serina-treonina quinases, inibidores de histonas desacetilases, inibidores da proteína de choque térmico e inibidores de farnesil transferases.

23. MÉTODO, para inibir pelo menos uma enzima que utiliza ATP em um sujeito, que compreende administrar ao sujeito pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

24. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma enzima que utiliza ATP é escolhida a partir de uma proteína quinase humana.

25. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a proteína quinase humana é escolhida a partir de quinases AKT1 e PIM1.

26. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a proteína quinase humana é AKT1.

27. FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA EMBALADA, que compreende uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, e instruções de uso da composição para tratar um mamífero.

28. FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA EMBALADA, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que as instruções são para uso da composição farmacêutica para tratar um paciente que sofre de uma doença responsiva à inibição de pelo menos uma enzima que utiliza ATP.

5 29. USO, de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, na fabricação de um medicamento para tratar câncer.

30. USO, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o câncer é glioblastoma, câncer de ovário, câncer de mama, carcinoma endometrial, carcinoma hepatocelular, melanoma, câncer colorretal, 10 câncer de cólon, câncer do trato digestivo, câncer de pulmão, de tireóide, linfóide, câncer de próstata, tumores avançados, leucemia de célula cabeluda, melanoma, leucemia mielogênica crônica, de cabeça e pescoço avançados, câncer de célula escamosa, de célula renal metastática, linfoma não-Hodgkin, de mama metastático, adenocarcinoma de mama, melanoma avançado, 15 pancreático, gástrico, de pulmão de células não-pequenas, de pulmão de células pequenas, carcinoma de célula renal, mieloma múltiplo, de próstata metastático, glioma maligno, câncer renal, linfoma, doença refratária metastática, mieloma múltiplo refratário, câncer cervical, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recorrente ou câncer de cólon metastático.

**“COMPOSTO, PELO MENOS UMA ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA EMBALADA E USO”**

**RESUMO**

5 São divulgados compostos 2-amido-4-isoxazolil tiazol que exibem atividade inibitória de enzima que utiliza ATP, métodos para uso dos mesmos e composições que compreendem compostos que exibem atividade inibitória de enzima que utiliza ATP.