



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

(11) PI 0410741-1 B1



(22) Data do Depósito: 19/05/2004

(45) Data de Concessão: 09/06/2020

(54) Título: COMPOSTO IMUNOSSUPRESSOR, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/135; A61P 37/00.

(30) Prioridade Unionista: 14/04/2004 US 60/561,968; 19/05/2003 US 60/471,931.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): SHIFENG PAN; WENQI GAO; NATHANAEL S. GRAY; YUAN MI; YI FAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2004015603 de 19/05/2004

(87) Publicação PCT: WO 2004/103306 de 02/12/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/11/2005

(57) Resumo: "COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES IMUNOSSUPRESSORES". A presente invenção refere-se a imunossuppressores, processo para sua produção, seus usos e composições farmacêuticas que os contêm. A invenção provê uma nova classe de compostos úteis no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios mediados por interações com linfócitos, particularmente doenças associadas com transdução de sinal mediada por receptor EDG.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO IMUNOSSUPRESSOR, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E SEUS USOS"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício de prioridade a Pedido de Patente Provisório U.S. Número 60/471 931 (protocolado em 19 de maio de 2003) e Pedido de Patente Provisório U.S. 60/561 968 (protocolado em 14 de abril de 2004). As descrições completas destes pedidos são aqui incorporados por referência em sua totalidade e para todos os fins.

10 Antecedentes da Invenção

Campo da Invenção

A invenção provê uma nova classe de compostos imunossuppressores úteis no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios mediados por interações de linfócitos, particularmente doenças associadas com transdução de sinal mediado por receptor EDG.

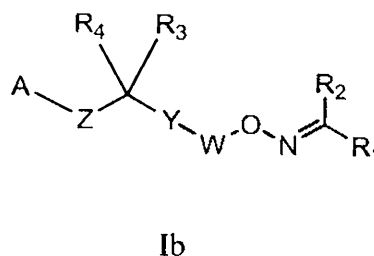
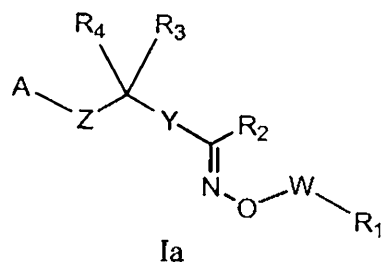
Antecedentes

Receptores EDG pertencem a uma família de receptores acoplados a G-proteína ativados por lipídio intimamente relacionados. EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6, e EDG-8 (também respectivamente denominados S1P1, S1P3, S1P2, S1P4, e S1P5) são identificados como receptores específicos para esfingosina-1-fosfato (S1P). EDG2, EDG4, e EDG7 (também denominados LPA1, LPA2, e LPA3, respectivamente) são receptores específicos para lisofosfatídico (LPA). Entre os isótipos de receptores de S1P, EDG-1, EDG-3 e EDG-5 são largamente expressos em vários tecidos, enquanto a expressão de EDG-6 é largamente confinada a tecidos linfóides e plaquetas, e aquela de EDG-8 ao sistema nervoso central. Receptores EDG são responsáveis por transdução de sinal e são considerados como desempenhando um importante papel nos processos celulares envolvendo desenvolvimento, proliferação, manutenção, migração, diferenciação, plasticidade e apoptose de células. Certos receptores EDG são associados com doenças mediadas por interações de linfócitos, por exemplo, em rejeição de transplante, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças infecciosas e câncer. Uma alteração no receptor EDG contribui para a patologia e/ou sintomologia

destas doenças. Assim, moléculas que alteram, elas próprias a atividade de receptores EDG são úteis como agentes terapêuticos no tratamento dessas doenças.

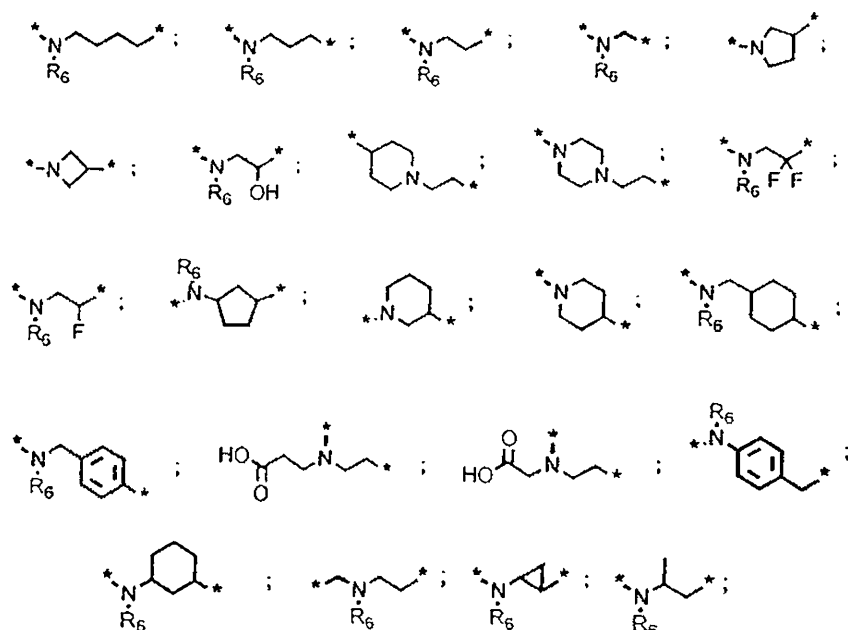
Sumário da Invenção

- 5 Este pedido refere-se a compostos selecionados entre Fórmula Ia e Ib:

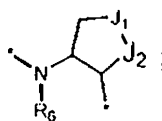


em que:

- A é escolhido entre $-C(O)OR_5$, $-OP(O)(OR_5)_2$, $-P(O)(OR_5)_2$, $-S(O)_2OR_5$, $-P(O)(R_5)OR_5$ e 1H-tetrazol-5-ila; em que cada R_5 é independentemente escolhido entre hidrogênio e C_{1-6} alquila;
- W é escolhido entre uma ligação, C_{1-3} alquilenos, C_{2-3} alquenilenos;
- Y é escolhido entre C_{6-10} arila e C_{2-9} heteroarila; em que qualquer arila ou heteroarila de Y pode ser substituída opcionalmente com 1 a 3 radicais escolhidos entre halo, hidróxi, nitro, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído;
- 15 Z é escolhido entre:



e



em que os asteriscos da esquerda e da direita de Z indicam o ponto de fixação entre $-C(R_3)(R_4)-$ e A de Fórmula Ia ou Ib, respectivamente; R_6 é escolhido entre hidrogênio e C_{1-6} alquila; e J_1 e J_2 são independentemente metileno ou um heteroátomo escolhido entre S, O e NR_5 ; em que R_5 é escolhido entre hidrogênio e C_{1-6} alquila; e qualquer alquilenos de Z pode ser adicionalmente substituído por um a três radicais escolhidos entre halo, hidróxi, C_{1-6} alquila; ou R_6 pode ser fixado a um átomo de carbono de Y para formar um anel de 5-7 membros;

R_1 é escolhido entre C_{6-10} arila e C_{2-9} heteroarila; em que qualquer arila ou heteroarila de R_1 é opcionalmente substituído por um radical escolhido entre C_{6-10} arila C_{0-4} alquila, C_{2-9} heteroarila C_{0-4} alquila, C_{3-8} cicloalquil C_{0-4} alquila, C_{3-8} heterocicloalquil C_{0-4} alquila ou C_{1-6} alquila; em que qualquer grupo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_1 pode ser opcionalmente substituído por um a cinco radicais escolhidos entre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído; e qualquer grupo alquila de R_1 pode opcionalmente ter um metileno substituído por um átomo ou grupo escolhido entre $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_5-$ e $-O-$; em que R_5 é escolhido entre hidrogênio ou C_{1-6} alquila;

R_2 é escolhido entre hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} alquila halo substituída;

R_3 e R_4 são independentemente escolhidos entre hidrogênio, C_{1-6} alquila, halo, hidróxi, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído;

e os derivados N-óxido, derivados pró-fármaco, derivados protegidos, isômeros individuais e misturas de isômeros dos mesmos; e os sais e solvatos (por exemplo, hidratos) farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

Um segundo aspecto da invenção é uma composição farmacêutica que contém um composto de Fórmula Ia ou Ib ou um derivado N-óxido,

isômero individual ou mistura de isômeros do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um ou mais excipientes adequados.

5 Um terceiro aspecto da invenção é um método para tratar uma doença em um animal em que alteração de transdução de sinal mediada por receptor EDG pode evitar, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomologia da doença, método esse que compreende administrar ao animal um montante terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula Ia ou Ib ou um derivado N-óxido, isômero individual ou mistura de isômeros do mesmo; ou um
10 sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Um quarto aspecto da invenção é o uso de um composto de Fórmula Ia ou Ib na fabricação de um medicamento para tratar uma doença em um animal em que alteração de transdução de sinal mediada por receptor EDG contribui para a patologia e/ou sintomologia da doença.

15 Um quinto aspecto da invenção é um processo para preparação de compostos de Fórmula Ia ou Ib e os derivados N-óxido, derivados de pró-fármaco, derivados protegidos, isômeros individuais e misturas de isômeros dos mesmos; e os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Descrição das Modalidades Preferidas

20 A invenção provê compostos que são úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças ou distúrbios mediados por interações com linfócitos. Também são fornecidos métodos para tratar tais doenças ou distúrbios.

Definições

Neste relatório, a não ser que definido de outra forma:

25 "Alquila" como grupo e como elemento estrutural de outros grupos, por exemplo alquila halo-substituída, alcóxi, acila, alquiltio, alquilsulfonila e alquilsulfinila, podem ser de cadeia reta ou ramificada. "Alquenila" como grupo e como elemento estrutural de outros grupos contém uma ou mais duplas ligações carbono-carbono, e pode ser de cadeia reta ou ramificada.
30 Quaisquer duplas ligações podem ser de configuração cis ou trans. "Alquini-la" como grupo e como elemento estrutural de outros grupos e compostos contém pelo menos uma ligação tripla $C \equiv C$ e pode também conter uma ou

mais ligações duplas C=C, e pode, tanto quanto possível, ser de cadeia reta ou ramificada. Qualquer grupo cicloalquila, sozinho ou como elemento estrutural de outros grupos pode conter de 3 a 8 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 6 átomos de carbono. "Alquileno" e "alquenileno" são radicais divalentes derivados de grupos "alquila" e "alquenila", respectivamente. Neste pedido, qualquer grupo alquila de R¹ pode ser opcionalmente interrompido por um membro grupo selecionado entre -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR²⁰- e -O- (em que R²⁰ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila). Estes grupos incluem -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S(O)₂-CH₂-, -(CH₂)₂-NR²⁰-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, e similares.

10 "Arla" significa um conjunto de anel aromático monocíclico ou bicíclico fundido contendo 6 as 10 átomos de carbono no anel. Por exemplo, C₆₋₁₂arila pode ser fenila, bifenila ou naftila, preferivelmente fenila. Um anel bicíclico fundido pode ser parcialmente saturado, por exemplo, 1,2,3,4-tetraidro-naftaleno, e similar. "Arleno" significa um radical divalente derivado de um grupo arila. Por exemplo, arileno neste contexto pode ser fenileno, bifenileno, naftileno e similares.

15 "Halo" ou "halogênio" significa F, Cl, Br ou I, preferivelmente F ou Cl. Grupos e compostos alquila halo-substituídos podem ser parcialmente halogenados ou peralogenados, sendo que no caso de halogenação múltipla, os substituintes halogênio podem ser iguais ou diferentes. Um grupo alquila peralogenado preferido é, por exemplo trifluorometila ou trifluorometóxi.

20 "Heteroarila" significa arila, como definido neste pedido, com a adição de pelo menos uma porção heteroátomo selecionada entre N, O ou S, e cada anele é composto de 5 a 6 átomos de anel, a não ser que indicado de outra maneira. Por exemplo, C₂heteroarila inclui oxadiazol, triazol, e similares. C₉heteroarila inclui quinolina, 1,2,3,4-tetraidro-quinolina, e similares. C₂₋₉heteroarila neste contexto inclui tienila, piridinila, furanila, isoxazolila, benzoxazolila ou benzo[1,3]dioxolila, preferivelmente tienila, furanila ou piridinila. "Heteroarileno" significa heteroarila, definida neste pedido, que a estrutura em anel inclua um radical divalente. Um sistema de anel heteroarila bicíclico fundido pode ser parcialmente saturado, por exemplo, 2,3-diidro-1H-isoindol, 1,2,3,4-tetraidro-quinolina, e similar.

18 MAI 2007

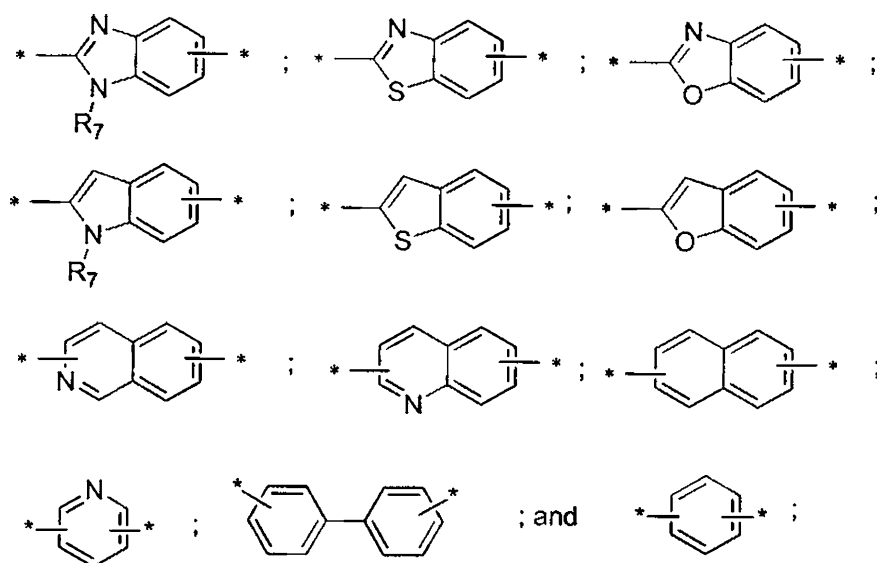
Na presente invenção, um composto EDG-1 seletivo (agente ou modulador) tem uma especificidade que é seletiva para EDG-1 sobre EDG-3 e sobre um ou mais de EDG-5, EDG-6, e EDG-8. Neste contexto, seletividade para um receptor EDG (um "receptor seletivo") sobre outro receptor EDG (um "receptor não seletivo") significa que o composto possui uma potência muito mais alta em induzir atividades mediadas pelo receptor EDG seletivo (por exemplo, EDG-1) do que para o receptor EDG S1P-específico não seletivo. Se medido em um ensaio de ligação a GTP- γ S (descrito no Exemplo abaixo), um composto EDG-1 seletivo tipicamente tem um EC50 (concentração efetiva que causa 50% da resposta máxima) para um receptor seletivo (EDG-1) que é pelo menos 5, 10, 25, 50, 100, 500, ou 1000 vezes mais baixa do que EC50 para um receptor não seletivo (por exemplo, um ou mais de EDG-3, EDG-5, EDG-6, e EDG-8).

Descrição Detalhada da Invenção

A invenção provê compostos que são úteis para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios que são mediados por interações com linfócitos. Em uma modalidade, para compostos de Fórmula Ia ou Ib, R₁ é fenila, naftila ou tienila opcionalmente substituídas por C₆₋₁₀arilC₀₋₄alquila, C₂₋₉heteroaril-C₀₋₄alquila, C₃₋₈cicloalquilC₀₋₄alquila, C₃₋₈heterocicloalquilC₀₋₄alquila ou C₁₋₆alquila; em que qualquer grupo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R₁ pode ser opcionalmente substituído por um a cinco radicais escolhidos entre halo, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alquila halo-substituída e C₁₋₆alcóxi halo-substituído; e qualquer grupo alquila de R¹ pode opcionalmente ter um metileno substituído por um átomo ou grupo escolhido entre -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₅- e -O-; em que R₅ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila.

Em outra modalidade, Y é escolhido entre:

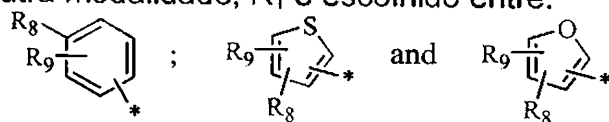
18 MAI 2007



and = e

- em que R_7 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; e os asteriscos à esquerda e à direita de Y indicam o ponto de ligação a) entre $-C(R_2)=NOWR_1$ e $-CR_3R_4-$, ou entre $-CR_3R_4-$ e $-C(R_2)=NOWR_1$ de Fórmula Ia, respectivamente, ou b) entre $-CR_3R_4-$ e W ou entre W e $-CR_3R_4-$ de Fórmula Ib, respectivamente; em que qualquer arila ou heteroarila de Y pode ser opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais escolhidos entre halo, hidróxi, nitro, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído.

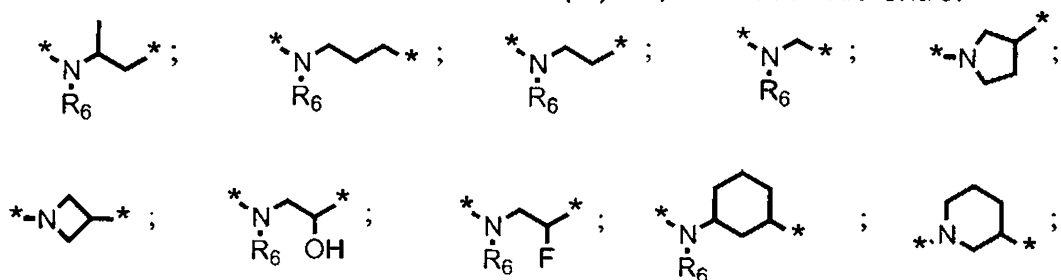
Em outra modalidade, R_1 é escolhido entre:



and = e

- em que o asterisco é o ponto de ligação de R_1 com W; R_8 é C_{6-10} aril C_{0-4} alquila, C_{2-9} heteroaril C_{0-4} alquila, C_{3-8} cicloalquil C_{0-4} alquila, C_{3-8} heterocicloalquil C_{0-4} alquila ou C_{1-6} alquila; em que qualquer grupo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_8 pode ser opcionalmente substituído por um a três radicais escolhidos entre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído; e qualquer grupo alquila de R_8 pode opcionalmente ter um metileno substituído por um átomo ou grupo escolhido entre $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_5-$ e $-O-$; em que R_5 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; e R_9 é escolhido entre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído

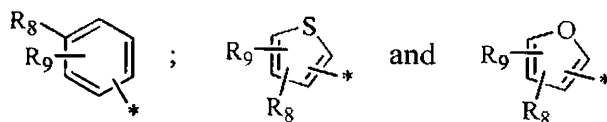
Em outra modalidade, A é -C(O)OH; Z é escolhido entre:



em que os asteriscos à esquerda e à direita de Z indicam o ponto de ligação entre -C(R₃)(R₄)- e A de Fórmula Ia ou Ib, respectivamente; R₆ é escolhido entre hidrogênio e C₁₋₆alquila; e R₃ e R₄ são ambos hidrogênio.

5 Em um outro modo de realização, Y é escolhido entre fenila, piridinila, tienila e furanila; em que qualquer fenila, piridinila, tienila ou furanila de Y é opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais escolhidos entre metila, etila, ciclopropila, cloro, bromo, flúor e metóxi; ou onde Y é fenila, R₆ pode ser ligado a um átomo de carbono de Y para formar 3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-ila.

10 Em outra modalidade, W é uma ligação ou metileno; R₁ é escolhido entre:



and = e

15 em que R₈ é escolhido entre fenila, cicloexila, tienila, 3,3-dimetilbutila, piridinila, ciclopentila e piperidinila; em que R₈ pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 radicais escolhidos entre trifluorometila, metóxi, flúor, trifluorometóxi e metila; e R₉ é escolhido entre trifluorometila, flúor, metila, cloro, metóxi e etila.

20 Compostos preferidos da invenção incluem: ácido 3-{4-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzilamino}-propiónico, ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico, ácido 3-({2-cloro-6-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-piridin-3-ilmetil}-amino)-propiónico, ácido 3-({6-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-piridin-3-ilmetil}-amino)-

- propiônico, ácido 3-{4-[1-(bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-
 propiônico, ácido 4-{4-[1-(bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-butírico,
 ácido 1-{4-[1-(bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzil}-azetidina-3-carboxílico, áci-
 do 1-{4-[1-(bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzil}-piperidina-3-carboxílico, ácido
 5 {4-[1-(bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-acético, ácido 3-{4-[1-(bifenil-
 4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-ciclopentanocarboxílico, ácido 3-{4-[1-(4'-
 trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 3-{4-[
 1-(5-fenil-furan-2-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 3-{4-[1-
 (3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 3-
 10 {4-[1-(3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico,
 ácido 3-{4-[1-(4'-metóxi-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico,
 ácido 3-{4-[1-(bifenil-3-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 3-
 {4-[1-(4-tiofen-2-il-benziloxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 3-{4-[1-
 (4-tiofen-2-il-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, áci-
 15 do 3-{4-[1-(4'-flúor-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido
 3-{4-[1-(4'-trifluorometóxi-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiôni-
 co, ácido 3-{4-[1-(3'-trifluorometóxi-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-
 propiônico, ácido 1-{4-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzil}-
 azetidina-3-carboxílico, ácido 1-{4-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-
 20 etil]-benzil}-pirrolidina-3-carboxílico, ácido 1-{4-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-
 ilmetoxiimino)-etil]-benzil}-piperidina-3-carboxílico, ácido 3-{4-[1-(3'-metóxi-
 bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 2-hidróxi-3-{4-[1-
 (2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 3-
 {4-[1-(4'-metil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 3-
 25 {4-[1-(4-fenil-tiofen-2-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 1-{4-
 [1-(bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzil}-pirrolidina-3-carboxílico, ácido 3-{4-[1-
 (4-furan-3-il-benziloxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido 3-{4-[1-(4-
 tiofen-3-il-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino}-propiônico, ácido
 3-{4-[1-(4-tiofen-3-il-2-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino}-
 30 propiônico, ácido 2-flúor-3-{4-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-
 benzilamino}-propiônico, ácido 3-{4-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimi-
 no)-etil]-benzilamino}-butírico, ácido 3-{4-[1-(5-fenil-tiofen-2-ilmetoxiimino)-

- etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(3-flúor-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4'-flúor-2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-furan-2-il-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(2'-flúor-2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-(4-{1-[4-(3,3-dimetil-butyl)-3-trifluorometil-benziloxiimino]-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-furan-3-il-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-piridin-3-il-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-piridin-4-il-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(2-flúor-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-({2-metóxi-6-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-piridin-3-ilmetil}-amino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{2-bromo-4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-ciclopentil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{2-cloro-4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-({6-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-piridin-3-ilmetil}-amino)-propiónico, ácido 3-({5-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-propiónico, ácido 3-({5-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-piridin-2-ilmetil}-amino)-propiónico, ácido 3-({5-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-furan-2-ilmetil}-amino)-propiónico, ácido 3-({2-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-piridin-4-ilmetil}-amino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-flúor-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{2-cloro-4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 1-{6-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-piridin-3-ilmetil}-azetidina-3-carboxílico, ácido 3-{2-etil-4-[1-(4-piperidin-1-il-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino)-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-metil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzilamino)-

propiónico, ácido 3-{4-[1-(3-cloro-4-cicloexil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil-amino}-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-Cicloexil-3-metóxi- benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzilamino}-propiónico, ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-metóxi-benziloxiimi-no)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-metil-benzilamino}-propiónico, ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-metil-benzil}-azetidina-3-carboxílico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-ciclopropil-benzilamino}-propiónico, ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-ciclopropil-benzil}-azetidina-3-carboxílico, ácido 3-{2-etil-4-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiónico, ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-etil-benziloxiimino) -etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico, ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-metil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-bem-zil}-azetidina-3-carboxílico, ácido 1-{2-cloro-4-[1-(4-cicloexil-3-etil-benziloxi-imino)-etil]-benzil}-azetidina-3-carboxílico, ácido 3-{2-cloro-4-[1-(4-cicloexil-3-etil-benziloxiimino)-etil]-benzilamino}-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-flúor-benzilamino}-propiónico, ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-flúor-benzil}-azetidina-3-carboxílico, ácido 3-{6-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il}-propiónico, ácido 3-{6-[1-(4-cicloexil-3-etil-benzilo-xiimino)-etil]-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il}-propiónico, ácido 3-{4-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-etilidenoaminoximetil]-benzilamino}-propiónico, áci-do 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-fenil)-etilidenoaminoximetil]-benzilami-no}-propiónico, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-fenil)-etilidenoamino-oximetil]-2-etil-benzilamino}-propiónico, ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluoro-metil-fenil)-etilidenoaminoximetil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico e áci-do 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-etil-fenil)-etilidenoaminoximetil]-2-etil-benzil}-azeti-dina-3-carboxílico. Além disso, compostos preferidos são também mostrados nos exemplos e Tabela 1, *infra*.

A invenção provê formas do composto que possuem o grupo hi-droxila ou amino presente em uma forma protegida; estes funcionam como pró-fármacos. Pró-fármacos são compostos que são convertidos em um fármaco ativo após administração, através de uma ou mais transformações

químicas ou bioquímicas. Formas dos compostos da presente invenção que são prontamente convertidas no composto reivindicado em condições fisiológicas são pró-fármacos dos compostos reivindicados e fazem parte do escopo da presente invenção. Exemplos de pró-fármacos incluem formas onde

5 um grupo hidroxila é acilado para formar um éster relativamente lábil como um éster acetato, e formas onde um grupo amino é acilado com o grupo carboxilato de glicina ou um L-aminoácido como serina, formando uma ligação amida que é particularmente susceptível à hidrólise por enzimas metabólicas comuns.

- 10 Compostos de Fórmula Ia ou Ib podem existir em forma livre ou em forma de sal, por exemplo sais de adição com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Onde grupos hidroxila estão presentes, estes grupos podem também estar presentes em forma de sal, por exemplo sal de amônio ou sais com metais como lítio, sódio, potássio, cálcio, zinco ou magnésio, ou uma
- 15 mistura dos mesmos. Compostos de Fórmula Ia ou Ib e seus sais em forma de hidrato ou solvato também fazem parte da invenção.

- Quando os compostos de Fórmula Ia ou Ib possuem centros assimétricos na molécula, vários isômeros ópticos são obtidos. A presente invenção também abrange enantiômeros, racematos, diastereoisômeros e
- 20 suas misturas. Além disso, quando os compostos de Fórmula Ia ou Ib incluem isômeros geométricos, a presente invenção abrange compostos cis, compostos trans e suas misturas. Considerações similares se aplicam em relação a materiais de partida que apresentam átomos de carbono assimétricos ou ligações insaturadas como mencionado acima.

25 Métodos e Composições Farmacêuticas para tratar Condições Imunomodulatórias

- Os compostos de Fórmula Ia ou Ib em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, apresentam propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo propriedades de modulação de recirculação de
- 30 linfócitos, por exemplo, como indicado por testes *in vitro* e *in vivo* do Exemplo 6 e são, assim, indicados para terapia. Compostos de Fórmula Ia ou Ib preferivelmente mostram um EC_{50} na faixa de 1×10^{-11} a 1×10^{-5} M, preferi-

velmente menos de 50nM. Os compostos apresentam seletividade para um ou mais receptores EDG/S1P, preferivelmente EDG-1/S1P-1. Moduladores seletivos para EDG-1/S1P-1 da presente invenção podem ser identificados por teste de ligação de um composto com EDG-1/S1P-1 e um ou mais dos

5 outros receptores EDG/S1P (por exemplo, EDG-3/S1P-3, EDG-5/S1P-2, EDG-6/S1P-4, e EDG-8/S1P-5). Um modulador seletivo para EDG-1/S1P-1 usualmente tem um EC50 para o receptor EDG-1/S1P-1 na faixa de 1×10^{-11} a 1×10^{-5} M, preferivelmente menos de 50 nM, mais preferivelmente menos de 5 nM. Possui também um EC50 para um ou mais outros receptores

10 EDG/S1P que é de pelo menos 5, 10, 25, 50, 100, 500, ou 1000 vezes superior que seu EC50 para EDG-1/S1P-1. Assim, alguns dos compostos modulatórios para EDG-1/S1P-terão EC50 para EDG-1/S1P-1 menor que 5 nM enquanto seu EC50 para um ou mais outros receptores EDG/S1P são pelo menos 100 nM ou mais. Além de testar a atividade de ligação aos receptores

15 EDG/S1P, agentes seletivos para EDG-1/S1P-1 podem também ser identificados por exame da capacidade de um agente de teste de modificar um processo ou atividade mediada por um receptor EDG/S1P.

Os compostos de Fórmula Ia ou Ib são, assim, úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças ou distúrbios mediados por interações com

20 linfócitos por exemplo em transplante, como rejeição de célula, tecido ou órgão, aguda ou crônica alo- ou xeno enxertos ou função de enxerto retardada, enxerto versus doença hospedeira, doenças auto-imune, por exemplo, artrite reumatóide, lupo erimatoso sistêmico, tireóide de hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I ou II e os distúrbios associados

25 com os mesmos, vasculite, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, oftalmopatia grave, alopecia areata e outros, doenças alérgicas, por exemplo asma alérgica, dermatite atópica, rinite/conjuntivite alérgicas, dermatite alérgica de contato, doenças inflamatórias com reações subjacentes anormais, por exemplo doença inflamatória do intestino, doença de

30 Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão inflamatória dos pulmões, lesão inflamatória do fígado, lesão inflamatória glomerular, aterosclerose, osteoartrite, dermatite de contato irritante e outras dermatites eczematosas,

dermatite seborréica, manifestações cutâneas de distúrbios imunologicamente mediados, doença inflamatória dos olhos, ceratoconjuntivite, miocardite ou hepatite, isquemia/lesão de perfusão, por exemplo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), isquemia intestinal, insuficiência renal ou choque hemorrágico ou traumático, linfomas de células T cell linfomas ou leucemias de células T, doenças infecciosas, por exemplo choque tóxico (por exemplo, induzido por superantígeno), choque séptico, síndrome de insuficiência respiratória em adultos ou infecções virais, por exemplo AIDS, hepatite viral, infecção bacteriana crônica, ou demência senil. Exemplos de transplantes de célula, tecido ou órgão sólido incluem, por exemplo ilhotas pancreáticas, células tronco, medula óssea, tecido corneal, tecido neuronal, coração, pulmão, coração-pulmão combinados, rim, fígado, intestino, pâncreas, traquéia ou esôfago. Para os usos acima a dosagem requerida naturalmente variará dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado.

Além disso, os compostos de Fórmula Ia ou Ib são úteis em quimioterapia de câncer, particularmente para quimioterapia de câncer de tumores sólidos, por exemplo, câncer de mama, ou como agente antiangiogênico.

A dosagem requerida naturalmente variará dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado. Em geral, a indicação sistêmica para obtenção de resultados satisfatórios é de doses diárias de cerca de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada nos mamíferos maiores, por exemplo, seres humanos, fica na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, convenientemente administrados, por exemplo, em doses divididas de até quatro vezes ao dia ou em forma retardada. Formas de dosagem unitária adequadas para administração oral incluem de cerca de 1 a 50 mg de ingrediente ativo.

Os compostos de Fórmula Ia ou Ib podem ser administrados por qualquer rota convencional, em particular enteralmente, por exemplo, oralmente, por exemplo na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo na forma de soluções ou suspensões injetáveis, topicamente, por exemplo na forma de loções, géis, pomadas ou cremes, ou em

forma nasal ou de supositório. Composições farmacêuticas contendo um composto de Fórmula Ia ou Ib em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com pelo menos um portador ou diluente farmaceuticamente aceitável podem ser fabricadas de maneira convencional por mistura com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Os compostos de Fórmula Ia ou Ib podem ser administrados em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, como indicado acima. Tais sais podem ser preparados de maneira convencional e apresentam a mesma ordem de atividade dos compostos livres.

De acordo com o exposto acima, a presente invenção provê adicionalmente :

1.1 Um método para evitar ou tratar distúrbios ou doenças mediados por linfócitos, por exemplo como indicado acima, em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, método esse que compreende administrar ao referido indivíduo um montante efetivo de um composto de Fórmula Ia ou Ib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

1.2 Um método para evitar ou tratar rejeição aguda ou crônica a transplante ou doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas por células T, por exemplo, como indicado acima, em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, método esse que inclui administrar ao referido indivíduo um montante efetivo de um composto de Fórmula Ia ou Ib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

1.3 Um método para inibir ou controlar angiogênese desregulada, por exemplo angiogênese mediada por esfingosina-1-fosfato (S1P), em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido indivíduo um montante terapeuticamente efetivo de um composto de Fórmula Ia ou Ib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

1.4 Um método para evitar ou tratar doenças mediadas por um processo de neo-angiogênese ou associadas com angiogênese desregulada em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao referido paciente um montante terapeuticamente efetivo de um composto de Fórmula Ia ou Ib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

2. Um composto de Fórmula Ia ou Ib, em forma livre ou em uma forma de sal farmacêuticamente aceitável para uso como produto farmacêutico, por exemplo em quaisquer dos métodos indicados nos itens 1.1 a 1.4 acima.

5 3. Uma composição farmacêutica, por exemplo para uso em quaisquer dos métodos indicados nos itens 1.1 a 1.4 acima compreendendo um composto de Fórmula Ia ou Ib em forma livre ou em forma de sal farmacêuticamente aceitável em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

10 4. Um composto de Fórmula Ia ou Ib ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para uso na preparação de uma composição farmacêutica para uso em quaisquer métodos descritos nos itens 1.1 a 1.4 acima.

Os compostos de Fórmula Ia ou Ib podem ser administrados como o ingrediente ativo único ou em conjunto com, por exemplo, um auxiliar ou outros fármacos, por exemplo agentes imunossuppressores ou imunomoduladores ou outros agentes antiinflamatórios, para o tratamento ou prevenção de rejeição crônica ou aguda de alo- ou xenoenxerto ou distúrbios inflamatórios ou autoimunes, ou um agente quimioterapêutico, por exemplo um agente anti-proliferação de células malignas. Por exemplo os compostos de Fórmula Ia ou Ib podem ser usados em combinação com um inibidor de calcineurina, por exemplo, ciclosporina A ou FK 506; um inibidor de mTOR, por exemplo rapamicina, 40-O-(2-hidróxi)etil-rapamicina, CCI779, ABT578 ou AP23573; uma ascomicina tendo propriedades imunossuppressoras, por exemplo, ABT-281, ASM981, etc.; corticoesteróides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetila; 15-deoxipergualina ou um homólogo, análogo ou derivado imunossupressor do mesmo; anticorpos monoclonais imunossuppressores, por exemplo, anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, por exemplo, MHC, CD2, CD 3, CD 4, CD 7, CD 8, CD 25, CD 28, CD 40, CD 45, CD 58, CD 80, CD 86 ou seus ligantes; outros compostos imunomoduladores, por exemplo, uma molécula ligante de recombinante tendo pelo menos uma por-

ção do domínio extracelular de CTLA4 ou um mutante do mesmo, por exemplo, pelo menos uma porção extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma ligada a uma seqüência de proteína não-CTLA4, por exemplo, CTLA4Ig (por exemplo, designada como ATCC 68629) ou um mutante do mesmo, por exemplo, LEA 29Y; inibidores de molécula de adesão, por exemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de antagonistas de ICAM-1 ou -3, antagonistas de VCAM-4 ou antagonistas de VLA-4; ou um agente quimioterapêutico.

Pelo termo "agente quimioterapêutico" entende-se qualquer agente quimioterapêutico, incluindo mas não limitado a,

- 10 i. um inibidor de aromatase;
- ii. um antiestrógeno, um antiandrógeno (especialmente no caso de câncer de próstata) ou um agonista de gonadorelina,
- iii. um inibidor de topoisomerase I ou um inibidor de topoisomerase II,
- 15 iv. um agente ativo em microtúbulo, um agente de alquilação, um antimetabólito antineoplásico ou um composto de platina,
- v. um composto alvo-dirigido/redutor de atividade de proteína ou lipídio quinase ou de proteína ou lipídio fosfatase, um outro composto anti-angiogênico ou um composto que induz processos de diferenciação celular,
- 20 vi. um receptor de bradiquinina 1 ou um antagonista de angiotensina II,
- vii. um inibidor de ciclooxigenase, um bifosfonato, um inibidor de histona desacetilase, um inibidor de heparanase (evita degradação de heparan sulfato), por exemplo PI-88, um modificador de resposta biológica, preferivelmente uma linfocina ou interferons, por exemplo interferon γ , um inibidor de ubiquitinação, ou um inibidor que bloqueie caminhos anti-apoptóticos,
- 25 viii. um inibidor de isoformas oncogênicas Ras, por exemplo H-Ras, K-Ras ou N-Ras, ou um inibidor de farnesil transferase, por exemplo, L-744 832 ou DK8G557,
- 30 ix. um inibidor de telomerase, por exemplo, telomestatina,
- x. um inibidor de protease inibitor, um inibidor de matriz metaloproteínaase, um inibidor de metionina aminopeptidase, por exemplo, ben-

gamida ou um derivado da mesma, ou um inibidor de proteossoma, por exemplo PS-341, e/ou

xi. um inibidor de mTOR.

O termo "inibidor de aromatase" neste contexto refere-se a um composto que inibe a produção de estrogênio, isto é, a conversão dos substratos androstenodiona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. O termo inclui, mas não se limita a esteróides, especialmente atamestano, exemestano e formestano e, em particular, não-esteróides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol e letrozol. Uma combinação da invenção contendo um agente quimioterapêutico que é um inibidor de aromatase é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos receptores de hormônio, por exemplo tumores de mama.

O termo "antiestrogênio" neste contexto refere-se a um composto que antagoniza o efeito de estrogênios no nível de receptor de estrogênio. O termo inclui, mas não é limitado a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e cloridrato de raloxifeno. Uma combinação da invenção contendo um agente quimioterapêutico antiestrogênio é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos receptores de estrogênio, por exemplo, tumores de mama.

O termo "antiandrógeno", neste contexto, refere-se a qualquer substância capaz de inibir os efeitos biológicos de hormônios androgênicos e inclui, mas não é limitado a, bicalutamida.

O termo "agonista de gonadorelina" neste contexto inclui, mas não é limitado a, abarelix, goserelina e goserelina acetato.

O termo de "inibidor de topoisomerase I" neste contexto inclui, mas não é limitado a topotecan, irinotecan, 9-nitrocamptotecina e o conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148 (composto A1 em WO99/17804).

O termo "inibidor de topoisomerase II" neste contexto inclui, mas não é limitado a antraciclinas como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina e nemorubicina, as antraquinonas mitoxantrona e losoxantrona, e as podofilotoxinas etoposida e teniposida.

O termo "agente ativo em microtúbulo" refere-se a agentes estabilizantes de microtúbulo e agentes desestabilizantes de microtúbulo, incluindo mas não limitados a taxanos, por exemplo paclitaxel e docetaxel, alcalóides da vinca, por exemplo, vinblastina, especialmente vinblastina sulfato, vincristina especialmente vincristina sulfato, e vinorelbina, discodermolides e epotilonas e derivados das mesmas, por exemplo epotilona B ou um derivado da mesma.

O termo "agente alquilante" usado neste contexto inclui, mas não se limita a busulfano, clorambucila, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan ou nitrosouréia (BCNU ou Gliadel®).

O termo "antimetabólito antineoplásico" inclui, mas não se limita a 5-fluorouracila, capecitabina, gemcitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato e edatrexato.

O termo "composto de platina", neste contexto, inclui, mas não se limita a carboplatina, cis-platina e oxaliplatina.

O termo "compostos alvo-dirigidos/redutores de atividade de uma proteína ou lipídio quinase ou outros compostos antiangiogênicos" neste contexto inclui, mas não se limita a inibidores de proteína tirosina quinase e/ou serina e/ou treonina quinase ou inibidores de lipídio quinase, por exemplo compostos alvo-dirigidos, redutores ou inibidores da atividade de receptores tirosina quinase da família do fator de crescimento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ou heterodímeros), de receptores tirosina quinase da família do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), dos receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), dos receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), do receptor 1 do fator de crescimento insulínico (IGF-1R), da família de receptores tirosina quinase de Trk, da família de receptores tirosina quinase Axl, do receptor tirosina quinase RET, do receptor tirosina quinase Kit/SCFR, membros da família c-Abl e de seus produtos de gene-fusão por exemplo BCR-Abl), membros da família de proteína quinase C (PKC) e Raf de serina/treonina quinases, membros da família MEK, SRC, JAK, FAK, PDK ou PI(3) quinase, ou da família de quinases relacionadas à PI(3)-quinase, e/ou membros da

família de quinases dependentes de ciclina (CDK) e compostos antiangiogênicos tendo outro mecanismo para sua atividade, por exemplo, não relacionado a inibição de proteína ou lipídio quinase.

Compostos que têm como alvo, decrescem ou inibem a atividade de VEGFR são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem a tirosina quinase do receptor VEGF, inibem um receptor VEGF ou se ligam a VEGF, e são em particular os compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genérica e especificamente divulgados no WO 98/35958, por exemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, por exemplo o succinato, no WO 00/27820, por exemplo um derivado amida de ácido N-aril(tio) antranílico, por exemplo, 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metóxi-5-(trifluorometil)fenil]benzamida ou 2-[(1-óxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluorometilfenila]benzamida, ou no WO 00/09495, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 e EP 0 769 947; os descritos por M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dez. 1996, por Z. Zhu et al in Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, e por J. Mordenti et al in Toxicologic Pathology (Patologia toxicológica), Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999; in WO 00/37502 e WO 94/10202; Angiostatin[®], descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328; Endostatin[®], descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; ou antianticorpos de VEGF ou antianticorpos de receptor de VEGF, por exemplo, RhuMab.

Por anticorpos entende-se anticorpos monoclonais intatos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos formados por pelo menos 2 anticorpos intatos, e fragmentos de anticorpos, desde que exibam a atividade biológica desejada.

Compostos alvo-dirigidos, que reduzem ou inibem a atividade da família de receptores de fator de crescimento epidérmico são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem membros da família tirosina quinase de receptores de EGF, por exemplo receptor EGF, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou se ligam a EGF ou ligantes relacionados a EGF, ou que possuem

18 MAI 2007

um efeito inibidor dual na quinase do receptor de ErbB e VEGF e são, em particular, aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais generica e especificamente divulgados no WO 97/02266, por exemplo o composto do exemplo 39, ou nos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, 5 EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5 747 498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 e, especialmente, WO 96/30347 (por exemplo, composto conhecido como CP 358774), WO 96/33980 (por exemplo, composto ZD 1839) e WO 95/03283 (por exemplo, composto ZM105180) ou PCT/EP02/08780; por exemplo, trastuzumab (Herpetin®), ce- 10 tuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3.

Compostos que têm como alvo, reduzem ou inibem a atividade de PDGFR são especialmente compostos que inibem o receptor de PDGF, por exemplo, um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imati- 15 nib.

Compostos que têm como alvo, reduzem ou inibem a atividade de membros da família c-Abl e seus produtos de gene-fusão são, por exemplo um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imatinib; PD180970; AG957; ou NSC 680410.

20 Compostos que têm como alvo, reduzem ou inibem a atividade de membros da família de proteína quinase C, Raf, MEK, SRC, JAK, FAK e PDK, ou membros da família PI(3) quinase ou relacionados à família de PI(3) quinase, e/ou membros da família de quinases dependentes de ciclina (CDK) são especialmente aqueles derivados de estaurosporina divulgados 25 na EP 0 296 110, por exemplo, midostaurina; exemplos de outros compostos incluem, por exemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 e RO 320432; GO 6976; Isis 3521; ou LY333531/LY379196.

30 Outros compostos antiangiogênicos são, por exemplo, talidomida (THALOMID) e TNP-470.

Compostos que têm como alvo, reduzem ou inibem a atividade de uma proteína ou lipídio fosfatase são, por exemplo, inibidores de fosfata-

se 1, fosfatase 2A, PTEN ou CDC25, por exemplo ácido ocadáico ou um derivado do mesmo.

Compostos que induzem processos de diferenciação de células são, por exemplo, ácido retinóico, α -, γ - ou δ -tocoferol ou α -, γ - ou δ -tocotrienol.

O termo "inibidor de ciclooxigenase" neste contexto inclui, mas não é limitado a, por exemplo, celecoxib (Celebrex[®]), rofecoxib (Vioxx[®]), etoricoxib, valdecoxib ou um ácido 5-alkil-2-arilaminofenilacético, por exemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético.

O termo "inibidor de histona desacetilase", neste contexto, inclui, mas não é limitado a MS-27-275, SAHA, piroxamida, FR-901228 ou ácido valpróico.

O termo "bisfosfonatos", neste contexto, inclui, mas não se limita a, ácido etridrônico, clodrônico, tiludrônico, pamidrônico, alendrônico, ibandronico, risedrônico e zoledrônico.

O termo "inibidor de matriz metaloproteinase" neste contexto inclui, mas não se limita a inibidores de colágeno peptidomiméticos e não-peptidomiméticos, derivados de tetraciclina, por exemplo inibidor peptidomimético hidroxamato batimastat e seu análogo oralmente biodisponível marimastat, prinomastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 ou AAJ996.

O termo "inibidor de mTOR", neste contexto, inclui, mas não se limita a rapamicina (sirolimus) ou um derivado da mesma, por exemplo 32-deoxorrapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32-deoxorrapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32(S)-diidro-rapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32(S)-diidro-40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina e, mais preferivelmente, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina. Outros exemplos de derivados de rapamicina incluem, por exemplo CCI779 ou 40-[3-hidróxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, como divulgado em USP 5 362 718, ABT578 ou 40-(tetrazolil)-rapamicina, particularmente 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por exemplo como divulgado no WO 99/15530, ou rapalogs divulgados, por exemplo, nos WO 98/02441 e WO01/14387, por exemplo AP23573.

Quando os compostos de Fórmula Ia ou Ib são administrados em conjunto com outras terapias imunossupressoras/imunomodulatórias, anti-inflamatórias ou quimioterapêuticas, dosagens do composto imunossupressor, imunomodulatório, antiinflamatório ou quimioterapêutico co-administrado
5 variará naturalmente dependendo do tipo de co-fármaco empregado, por exemplo se é um esteróide ou um inibidor de calcineurina, do fármaco específico empregado, da condição sendo tratada, etc.

De acordo com o exposto acima, a presente invenção provê em ainda outro aspecto:

10 5. Um método como definido acima compreendendo a co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em sequência, de um montante não tóxico, terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula Ia ou Ib e pelo menos um segundo fármaco, por exemplo, um fármaco imunossupressor, imunomodulatório, antiinflamatório ou quimioterapêutico, como
15 indicado acima.

6. Uma combinação farmacêutica, por exemplo um kit, contendo
a) um primeiro agente que é um composto de Fórmula Ia ou Ib como divulgado aqui, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, e
b) pelo menos um co-agente, por exemplo um fármaco imunossupressor,
20 imunomodulatório, antiinflamatório ou quimioterapêutico, como indicado acima. O kit pode conter instruções para sua administração

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou similar, utilizados neste contexto abrangem administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e pretendem incluir regimes de
25 tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados pela mesma rota de administração ou ao mesmo tempo.

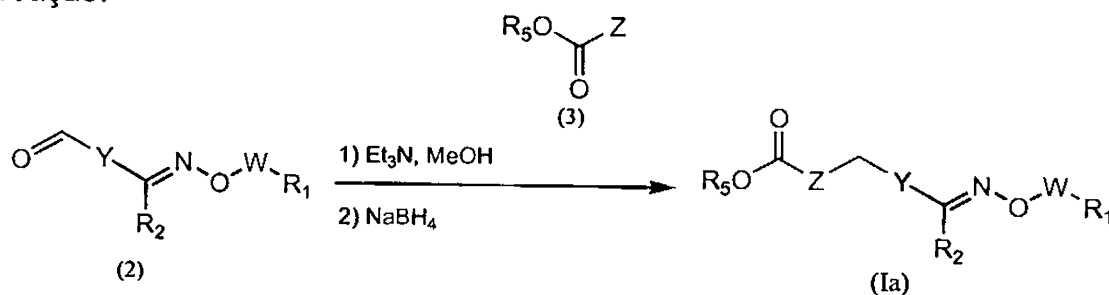
O termo "combinação farmacêutica" neste contexto significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo e inclui tanto combinações fixas como não fixas dos ingredientes ativos.
30 O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo um composto de Fórmula Ia ou Ib e um co-agente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma entidade ou do-

sagem única. O termo "combinação não-fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo um composto de Fórmula Ia ou Ib e um co-agente, são ambos administrados a um paciente como entidades separadas, simultânea, concorrente ou seqüencialmente, sem limites específicos de tempo, em que tal administração provê níveis terapeuticamente eficazes dos dois compostos no corpo do paciente. O último também se aplica a terapias tipo coquetel, por exemplo, à administração de 3 ou mais ingredientes ativos.

Métodos para Preparação dos Compostos da Invenção

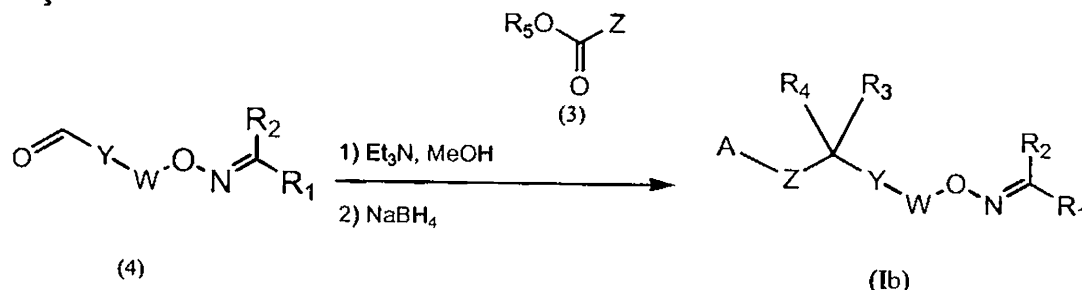
A presente invenção também inclui processos para preparação de compostos imunomoduladores da invenção. Nas reações descritas, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, quando estes são desejados no produto final, para evitar sua participação não desejada nas reações. Grupos protetores convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão, por exemplo ver T.W. Greene e P. G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Compostos de Fórmula Ia, em que A é $R_5OC(O)-$ e R_3 e R_4 são hidrogênio, podem ser preparados por realização do seguinte esquema de reação:



em que W, Y, Z, R_1 , R_2 , e R_5 são como definidos para Fórmula Ia acima. Compostos de Fórmula I podem ser preparados por reação de um composto de fórmula 2 com um composto de fórmula 3 na presença de um solvente adequado (por exemplo, metanol, e similares), uma base adequada (por exemplo, trietilamina, e similares) e um agente redutor adequado (por exemplo, boroidreto de sódio). A reação prossegue em uma temperatura de cerca de 0 a cerca de 60°C e pode levar até cerca de 48 horas para completar.

Compostos de Fórmula Ib, em que A é $R_5OC(O)-$ e R_3 e R_4 são hidrogênio, podem ser preparados por realização do seguinte esquema de reação:



- em que W, Y, Z, R_1 , R_2 , e R_5 são como definidos para a Fórmula Ib acima. Compostos de Fórmula I podem ser preparados por reação de um composto de fórmula 4 com um composto de fórmula 3 na presença de um solvente adequado (por exemplo, metanol, e similares), uma base adequada (por exemplo, trietilamina, e similares) e um agente redutor adequado (por exemplo, boroidreto de sódio). A reação prossegue em uma temperatura de cerca de 0 a cerca de 60°C e pode levar até cerca de 48 horas para se completar.

Processos Adicionais para Preparação de Compostos da Invenção:

- Um composto da invenção pode ser preparado como um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável por reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável de um composto da invenção pode ser preparado por reação da forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, as formas de sal dos compostos da invenção podem ser preparadas usando sais dos materiais de partida ou de intermediários.

- As formas de ácido livre ou de base livre dos compostos da invenção podem ser preparadas a partir das formas de sal de adição de base ou de sal de adição de ácido correspondentes. Por exemplo, um composto da invenção na forma de sal de adição ácido pode, ser convertido na base livre correspondente tratando-o com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, e similares). Um composto

da invenção em forma de sal de adição de base pode ser convertido no ácido livre correspondente por tratamento com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico, etc.).

5 Compostos da invenção em forma não oxidada podem ser preparados a partir de N-óxidos dos compostos da invenção por tratamento com um agente redutor (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenil fosfina, boroidreto de lítio, boroidreto de sódio, tricloreto, tribrometo de fósforo, ou similares) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, acetonitrila, etanol, dioxano aquoso, ou similar) a 0 a 80°C.

10 Derivados pró-farmaco dos compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica (por exemplo, para maiores detalhes ver Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, pró-fármacos apropriados podem ser preparados por reação de um composto da invenção
15 não-derivatizado com um agente de carbamilação adequado (por exemplo, 1,1-aciloxialquilcarbamocloridrato, carbonato de para-nitrofenila, ou similares).

Derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser preparados por meios conhecidos por aqueles com habilidade na técnica.
20 Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos protetores e sua remoção podem ser encontrados em T W. Greene, "Grupos Protetores em Química Orgânica", 3ª edição, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados, ou formados durante o processo da invenção, como solvatos
25 (por exemplo, hidratos). Hidratos dos compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, usando solventes orgânicos como dioxina, tetraidrofurano ou metanol.

Compostos da invenção podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais por reação de uma mistura racêmica do composto
30 com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separação dos diastereômeros e recuperação

18 MAI 2007

dos enantiômeros opticamente ativos. Embora resolução de enantiômeros possa ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividades, etc.) e podem ser prontamente separados tirando vantagem de tais dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia, ou preferivelmente, por técnicas de separação/resolução com base em diferenças de solubilidade. O enantiômero opticamente puro é, então, recuperado, junto com o agente de resolução, por quaisquer meios práticos que não resultem em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisômeros dos compostos partindo de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resoluções" (Enantiômeros, Racematos e Resoluções), John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Em resumo, os compostos de Fórmula Ia ou Ib podem ser preparados por um processo, que envolve:

- (a) reagir um composto de fórmula 2 ou 4 com um composto de fórmula 3; e
- (b) opcionalmente converter um composto da invenção em um sal farmaceuticamente aceitável;
- (c) opcionalmente converter uma forma salina de um composto da invenção em uma forma não salina;
- (d) opcionalmente converter uma forma não oxidada de um composto da invenção em um N-óxido farmaceuticamente aceitável;
- (e) opcionalmente converter uma forma N-óxido de um composto da invenção em sua forma não oxidada;
- (f) opcionalmente resolver um isômero individual de um composto da invenção a partir de uma mistura de isômeros;
- (g) opcionalmente converter um composto não derivatizado da invenção em um derivado pró-fármaco farmaceuticamente aceitável; e
- (h) opcionalmente converter um derivado pró-fármaco de um

composto da invenção na sua forma não derivatizada.

À medida que a produção dos materiais de partida não é particularmente descrita os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente a métodos conhecidos na técnica ou divulgados nos Exemplos a seguir.

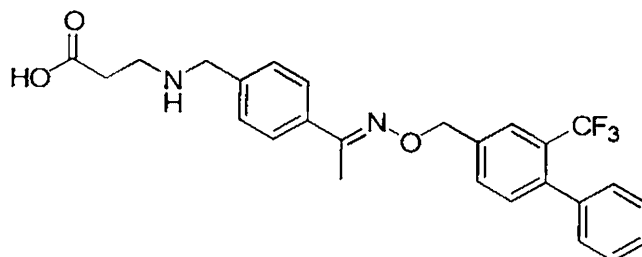
Um especialista na técnica apreciará que as transformações acima são somente representativas de métodos para preparação dos compostos da presente invenção, e que outros métodos bem conhecidos podem ser similarmente usados.

10 Exemplos

Os seguintes exemplos proporcionam descrições detalhadas da preparação de compostos representativos e são oferecidos para ilustrar sem limitar a presente invenção.

Exemplo 1

15 Ácido 3-{4-[1-(2-Trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiónico



A uma solução de 1-(4-hidroximetil-fenil)-etanona (1 eq) em metanol é acrescentado O-(4-cloro-3-trifluorometil-benzil)-hidroxilamina (1 eq) seguido pela adição de ácido acético (0,05 eq). A mistura é agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Após concentração, o resíduo é purificado por cromatografia de coluna (30% EtOAc em hexano) para fornecer O-(4-cloro-3-trifluorometil-benzil)-oxima de 1-(4-hidroximetil-fenil)-etanona como um óleo [MS: (ES⁺) 358,1 (M+1)⁺].

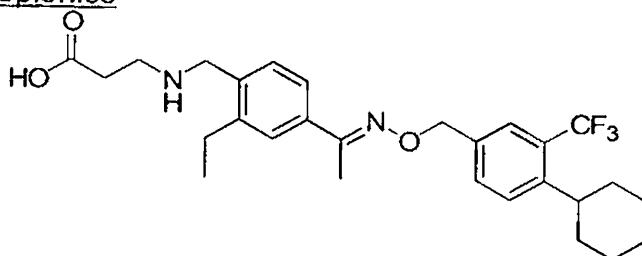
Uma mistura de O-(4-cloro-3-trifluorometil-benzil)-oxima de 1-(4-hidroximetil-fenil)-etanona (1 eq), ácido fenil borônico (1,5 eq), Pd(OAc)₂ (0,03 eq), ligante fosfina (0,06 eq) e KF (3 eq) em TF anidro é aquecida a 100°C em microondas por 30 minutos. A mistura resultante é diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica é seca com Na₂SO₄.

Após concentração, o resíduo é purificado por cromatografia de coluna (30% EtOAc em hexano) para fornecer O-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-oxima de 1-(4-hidroximetil-fenil)-etanona como um sólido branco [MS: (ES⁺) 400,1 (M+1)⁺].

- 5 A uma suspensão de MnO₂ (10 eq) em dioxano é acrescentado O-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-oxima de 1-(4-hidroximetil-fenil)-etanona (1 eq). A mistura resultante é refluxada por 10 minutos. Após filtração e concentração, o resíduo é dissolvido em MeOH e tratado com β-alanina (2 eq) e Et₃N (1,5 eq). A mistura resultante é aquecida a 50°C por 30 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, NaBH₄ (3 eq) é acrescentado em porções. Purificação por LCMS preparatória resulta em ácido 3-{4-[1-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benzilamino}-propiónico; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,28 (s, 3H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,26-7,77 (m, 12H), MS: (ES⁺): 471,1 (M+1)⁺.
- 10

15 Exemplo 2

Ácido 3-{4-[1-(4-Cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzilamino}-propiónico



- Uma mistura de 4-amino-3-etil-benzonitrila (5 mmol) e água (10 mL) é adicionada em um frasco equipado com um agitador magnético e um termômetro. Ácido clorídrico concentrado (1,2 mL) é adicionado vagarosamente. Após a maior parte do sólido ser dissolvido, gelo (20 g) é acrescentado e a temperatura é mantida em 0°C usando um banho de sal gelado. À mistura agitada é adicionada, em gotas, uma solução de nitrito de sódio (5 mmoles) em água (2,5 mL). A mistura é agitada a 0°C por 30 minutos. Uma solução de acetato de sódio hidratado em água é acrescentada para ajustar o pH para neutro.
- 20
- 25

Em um frasco separado, é preparada uma mistura de cloridrato de trímero de formaldoxima (7,5 mmoles), sulfato cúprico hidratado (0,52

mmol), sulfito de sódio (0,15 mmol) e solução de acetato de sódio (20 mmol), que é resfriada a 0°C.

A mistura do sal de diazônio é vagarosamente adicionada à mistura acima. Após adição, a mistura é agitada a 0°C por 1,5 hora, tratada com ácido clorídrico concentrado (4,4 mL) e aquecida em refluxo de um dia para o outro.

A mistura é resfriada à temperatura ambiente e extraída com acetato de etila. As camadas combinadas de acetato de etila são lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, salmoura, seca com MgSO₄, e concentrada para fornecer um óleo escuro. 3-Etil-4-formil-benzonitrila é isolada por cromatografia de coluna (gradiente de EtOAc/Hexano).

A uma solução de 3-etil-4-formil-benzonitrila (1,7 mmol) em etanol (10 mL) a 0°C é acrescentado NaBH₄ (1,7 mmol). A mistura é agitada a 0°C por 0,5 hora, sendo acrescentado ácido cítrico a 5% (5 mL) e o solvente removido em pressão reduzida. A mistura é dissolvida em EtOAc (50 mL), lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, e salmoura. A camada orgânica separada é seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. 3-Etil-4-hidroximetil-benzonitrila é purificada por cromatografia de coluna.

A uma solução de 3-etil-4-hidroximetil-benzonitrila (1,21 mmol) em TF anidro sob N₂ é acrescentado brometo de metil magnésio (3,63 mmol, 3,0 M em dietil éter). A mistura é aquecida em refluxo de um dia para o outro. A mistura é resfriada, sendo acrescentado HCl concentrado (10 mL) e a mistura extraída com EtOAc. As camadas combinadas de EtOAc são lavadas com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica é separada, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto 1-(3-etil-4-hidroximetil-fenil)-etanona é transferido para a etapa seguinte sem purificação adicional.

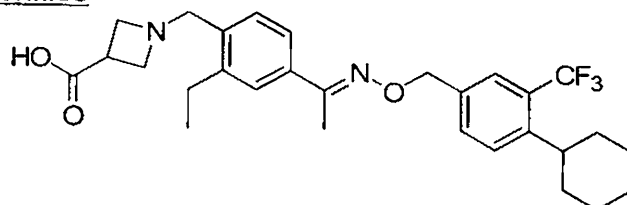
A uma solução de 1-(3-etil-4-hidroximetil-fenil)-etanona (1 eq) em metanol é adicionado O-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benzil)-hidroxilamina (1 eq) seguido de ácido acético (0,05 eq). A mistura é agitada em temperatura ambiente por 12 horas. Após concentração, o resíduo é purificado por cromatografia de coluna (30% EtOAc em hexano) para fornecer O-(4-cicloexil-3-

trifluorometil-benzil)-oxima de 1-(3-etil-4-hidroximetil-fenil)-etanona como um óleo [MS: (ES⁺) 434,2 (M+1)⁺].

A uma suspensão de MnO₂ (10 eq) em dioxano á adicionado O-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benzil)-oxima de 1-(3-etil-4-hidroximetil-fenil)-etanona (1 eq). A mistura resultante é refluxada por 10 minutos. Após filtração e concentração, o resíduo é dissolvido em MeOH e tratado com β-alanina (2 eq) e Et₃N (1,5 eq). A mistura resultante é aquecida a 50°C por 30 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, NaBH₄ (3 eq) é adicionado em porções. Purificação por LCMS preparatória resulta em ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzilamino}-propiônico; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,25 (t, 3H), 1,45 (m, 5H), 1,85 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 2,79 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,36 (t, 2H), 4,31 (s, 2H), 5,26 (s, 2H) 7,42-7,68 (m, 6H), MS: (ES⁺): 505,3 (M+1)⁺.

Exemplo 3

15 Ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico

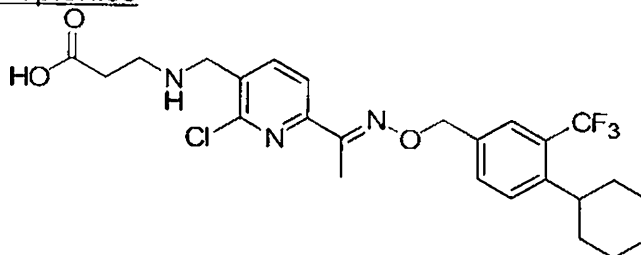


A uma suspensão de MnO₂ (10 eq) em dioxano é acrescentado O-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benzil)-oxima de 1-(3-etil-4-hidroximetil-fenil)-etanona (1 eq). A mistura resultante é refluxada por 10 minutos. Após filtração e concentração, o resíduo é dissolvido in MeOH e tratado com ácido azetidina-3-carboxílico (2 eq) e Et₃N (1,5 eq). A mistura resultante é aquecida a 50°C por 30 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, NaBH₃CN (3 eq) é acrescentado em porções. Purificação por LCMS preparatória resulta em ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,24 (t, 3H), 1,30-1,60 (m, 5H), 1,74-1,92 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 2,79 (q, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,32 (m, 4H), 4,51 (s, 2H) 5,22 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,50-7,68 (m, 5H), MS: (ES⁺): 517,3 (M+1)⁺.

18 MAI 2007

Exemplo 4

3-({2-Cloro-6-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-piridin-3-ilmetil}-amino)-propionico



A uma solução de 1-(6-cloro-5-metil-piridin-2-il)-etanona (1 eq) em CCl_4 é acrescentado NBS (1 eq) e BPO (0,1 eq). A mistura é refluxada por 12 horas. Após concentração, 1-(5-bromometil-6-cloro-piridin-2-il)-etanona é isolada por cromatografia de coluna instantânea. MS: (ES^+): 247,9 ($\text{M}+1$)⁺.

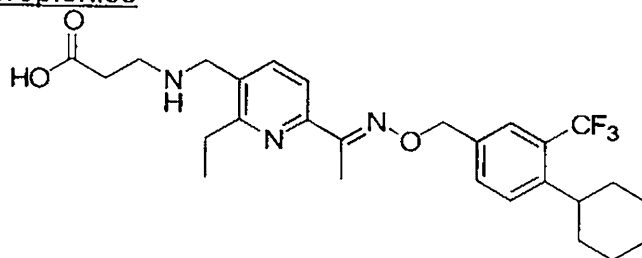
A uma solução de cloridrato de éster terc-butila de ácido 3-amino-propionico (1,5 eq) em DMF é adicionado NaH (3,5 eq). A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente por 15 minutos e uma solução de 1-(5-bromometil-6-cloro-piridin-2-il)-etanona (1 eq) em DMF é, então, acrescentada. Após agitação por 3 horas, esta é particionada com 20% EtO-Ac/hexano e H_2O . A camada orgânica é lavada com salmoura e seca. Após concentração, éster de terc-butila de ácido 3-[(6-acetil-2-cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-propionico é isolado por cromatografia de coluna instantânea. MS: (ES^+): 313,1 ($\text{M}+1$)⁺.

A uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-[(6-acetil-2-cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-propionico (1 eq) em metanol é adicionado O-(4-cloro-3-trifluorometil-benzil)-hidroxilamina (1 eq) seguido por adição de ácido acético (0,05 eq). A mistura é agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Após concentração, o resíduo é purificado por cromatografia de coluna para fornecer éster de terc-butila de ácido 3-({2-cloro-6-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-piridin-3-ilmetil}-amino)-propionico. MS: (ES^+) 568,3 ($\text{M}+1$)⁺. O grupo terc-butila é subsequentelemente removido por tratamento com TFA/DCM (1/1) em temperatura ambiente. O composto final ácido 3-({2-cloro-6-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-piridin-3-ilmetil}-amino)-propionico é purificado por LCMS preparatória. ^1H RMN (400

MHz, CD₃OD) δ 1,28-1,60 (m, 5H), 1,71-1,92 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,50-7,68 (m, 3H), 7,94 (s, 2H), MS: (ES⁺): 512,2 (M+1)⁺.

Exemplo 5

5 Ácido 3-({6-[1-(4-Cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-piridin-3-ilmetil}-amino)-propionico



Uma mistura de éster terc-butila de ácido 3-[(6-acetil-2-cloropiridin-3-ilmetil)-amino]-propionico (1 eq), tributil-vinilestanho (1,2 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq), e LiCl (3 eq) em dioxano é aquecida a 100°C por 12 horas. A mistura de reação é diluída com EtOAc e agitada junto com KF aquoso por 10 minutos. É, então filtrada através de celite e a camada orgânica é lavada com salmoura. Após concentração, o resíduo é purificado por cromatografia instantânea de coluna para fornecer éster de terc-butila de ácido 3-[(6-cetil-2-vinil-piridin-3-ilmetil)-amino]-propionico. MS: (ES⁺): 305,2 (M+1)⁺.

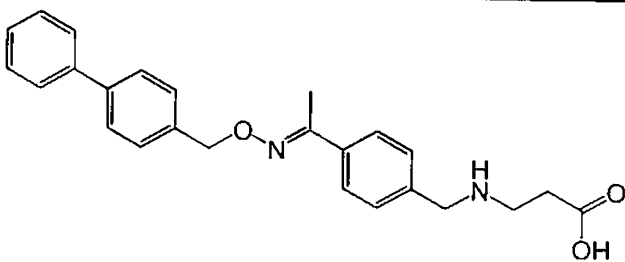
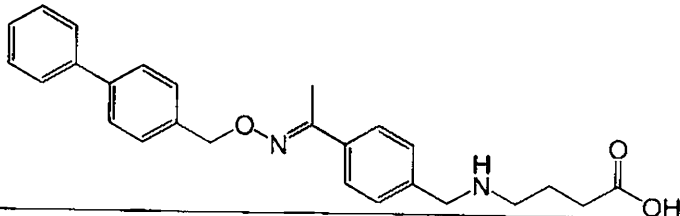
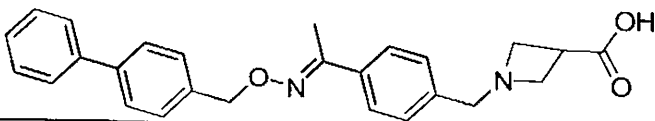
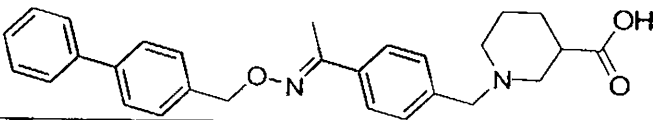
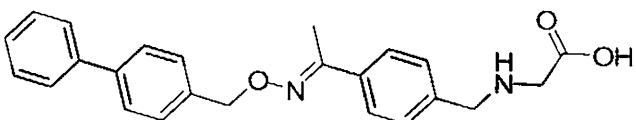
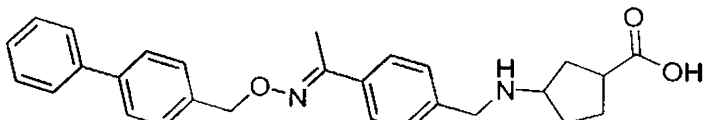
O composto acima é dissolvido em EtOH e hidrogenado na presença de Pd 10% -C. Após filtração e concentração, o produto bruto éster de terc-butila de ácido 3-[(6-acetil-2-etil-piridin-3-ilmetil)-amino]-propionico é usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

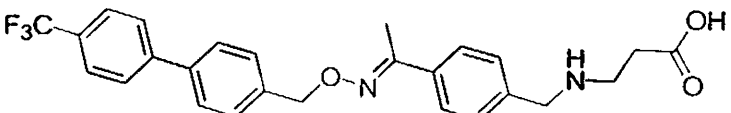
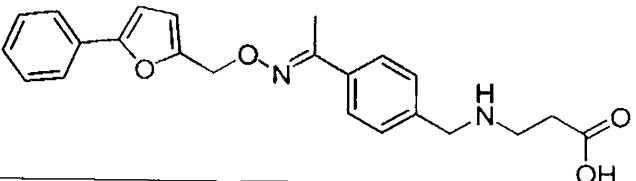
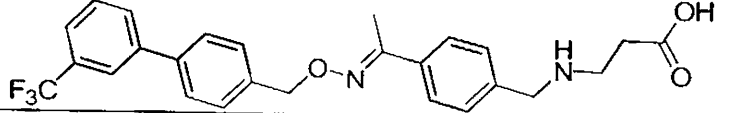
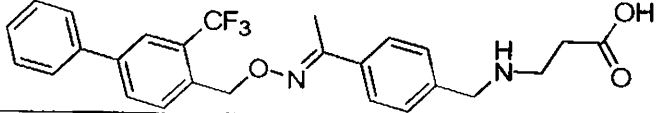
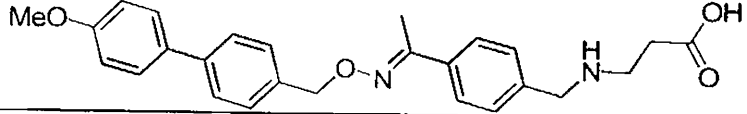
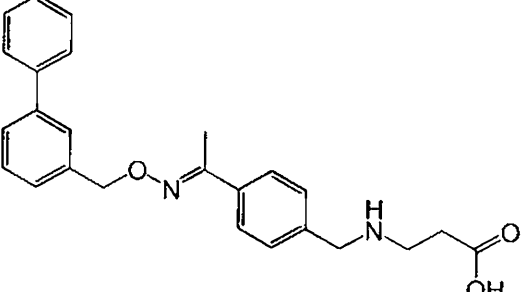
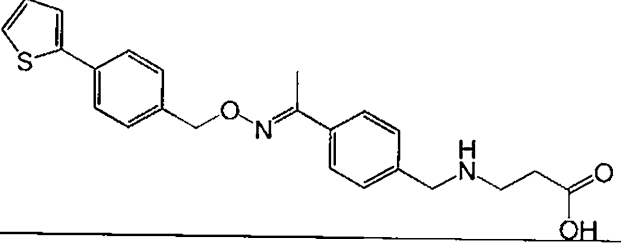
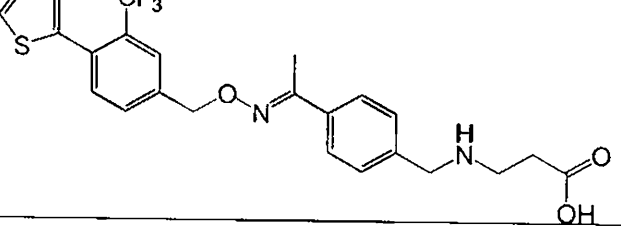
A uma solução de éster terc-butila de ácido 3-[(6-acetil-2-etil-piridin-3-ilmetil)-amino]-propionico (1 eq) em metanol é adicionado O-(4-cloro-3-trifluorometil-benzil)-hidroxilamina (1 eq) seguido por ácido acético (0,05 eq). A mistura é agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Após concentração, o resíduo é purificado por cromatografia de coluna para fornecer éster de terc-butila de ácido 3-({6-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-piridin-3-ilmetil}-amino)-propionico. MS: (ES⁺) 562,3 (M+1)⁺. O grupo terc-butila é subsequentelemente removido por tratamento com TFA/DCM (1/1) em temperatura ambiente. O composto final ácido 3-({6-

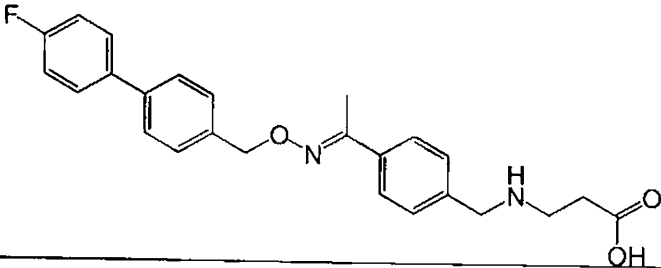
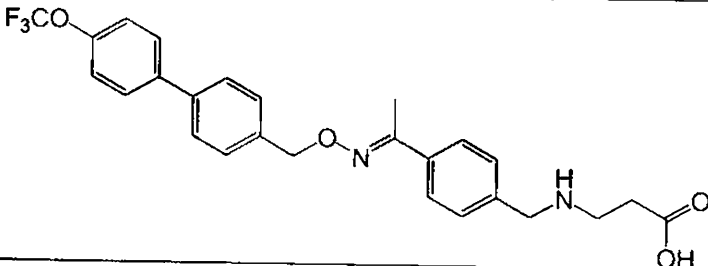
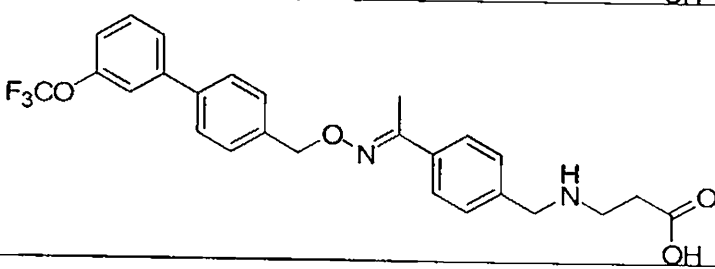
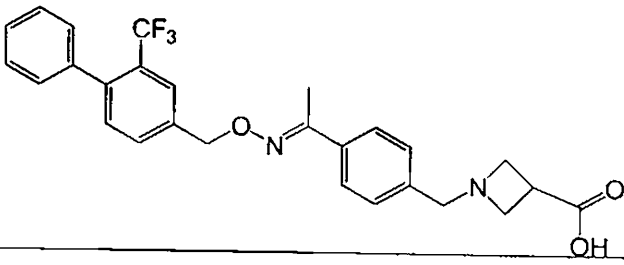
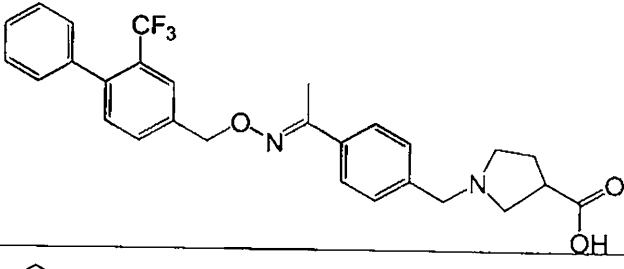
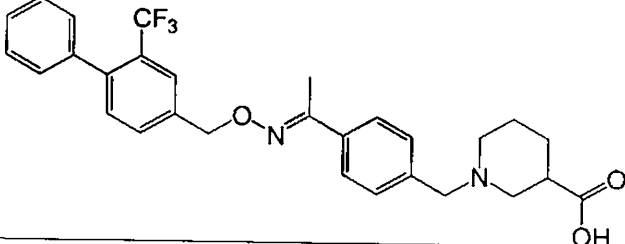
[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-piridin-3-ilmetil)-amino)-propionico é purificado por LCMS preparatória. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,30-1,62 (m, 8H), 1,72-1,91 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,94 (m, 3H), 3,37 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,51-7,80 (m, 5H), MS: (ES⁺): 506,3 (M+1)⁺.

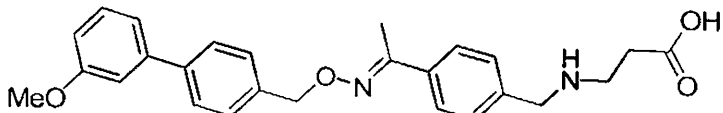
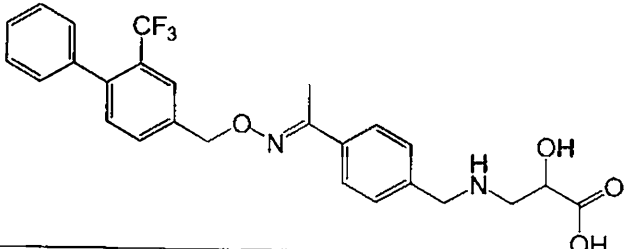
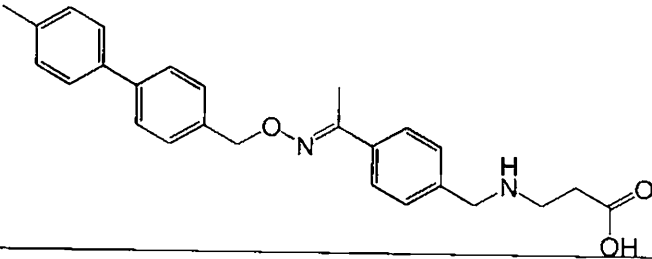
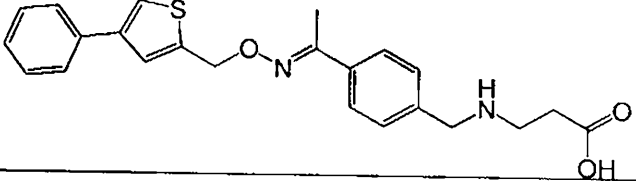
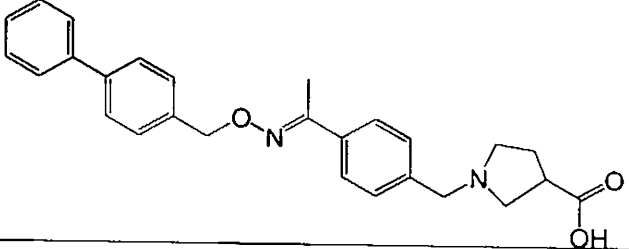
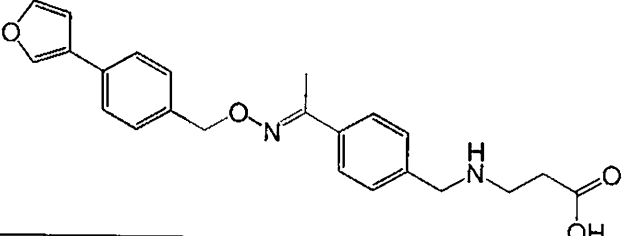
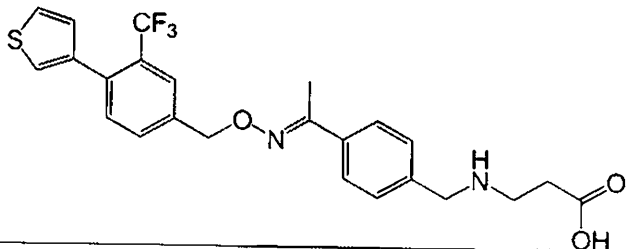
Por repetição do procedimento descrito nos exemplos acima, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula Ia ou Ib podem ser sintetizados (Tabela 1).

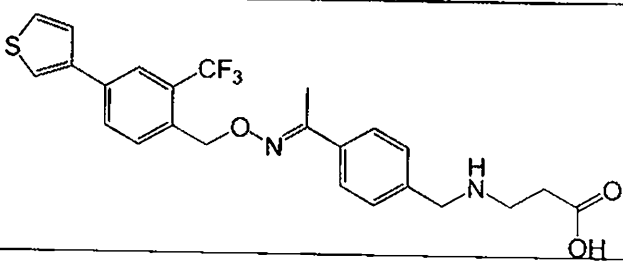
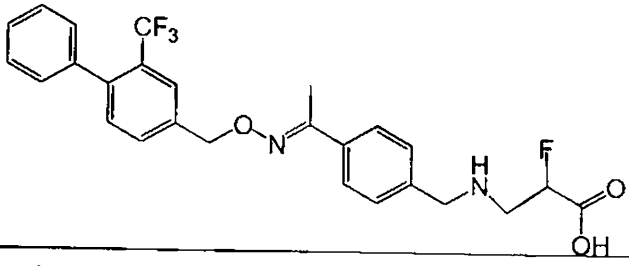
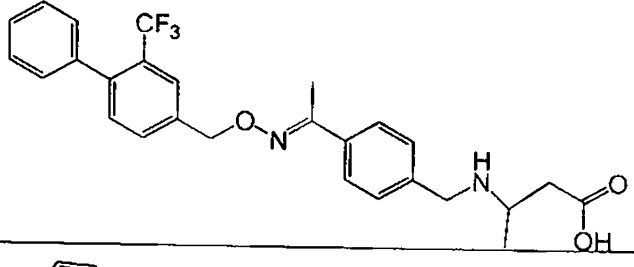
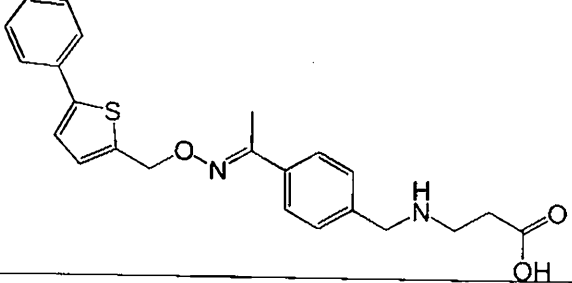
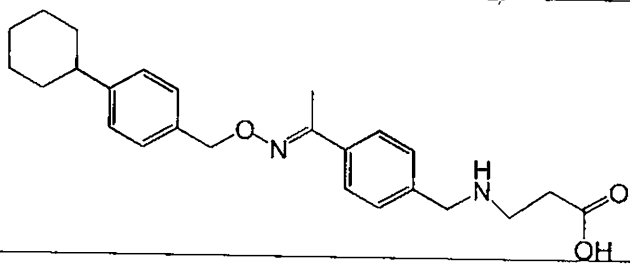
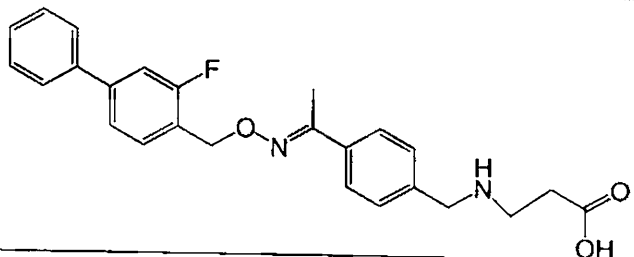
TABELA 1

Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
6		403,2
7		417,2
8		415,2
9		443,2
10		389,2
11		443,2

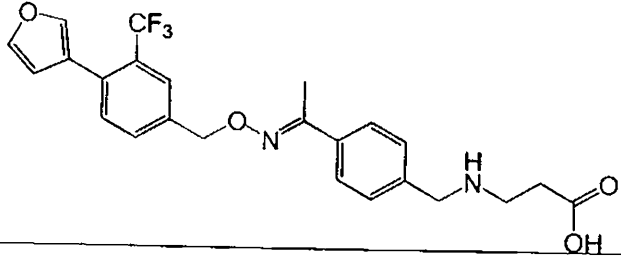
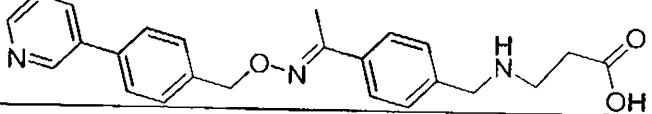
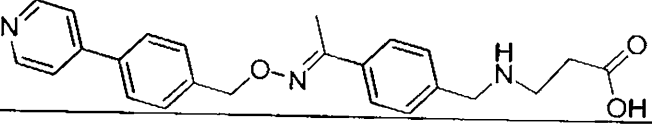
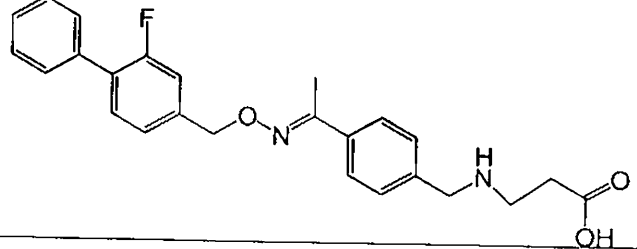
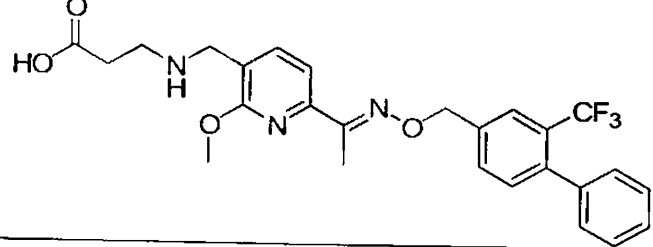
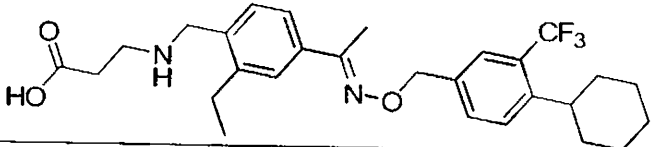
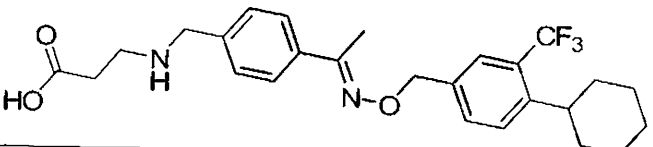
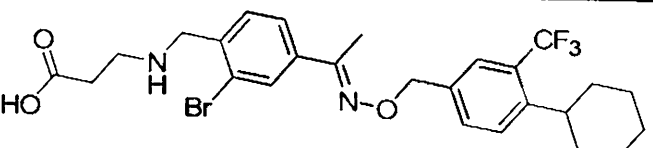
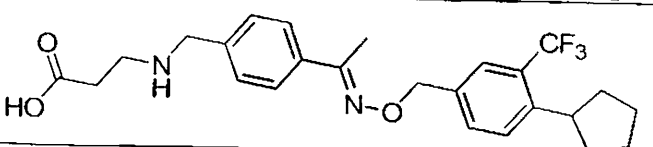
Com- posto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
12		471,2
13		393,2
14		471,2
15		471,2
16		433,2
17		403,2
18		409,2
19		477,2

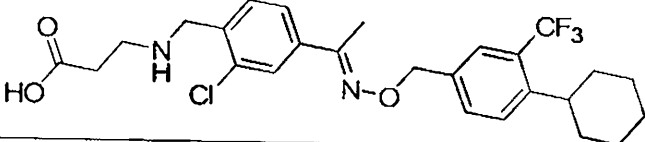
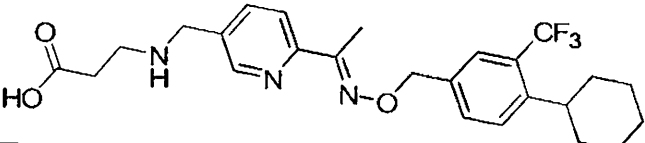
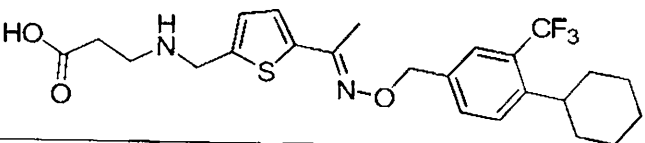
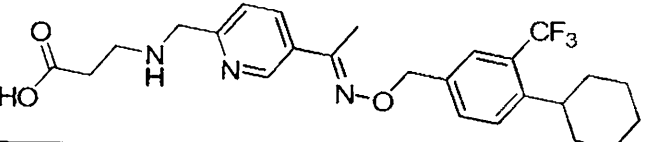
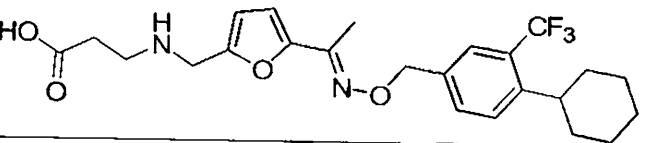
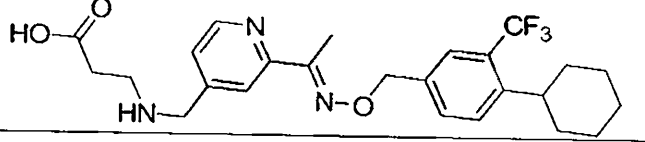
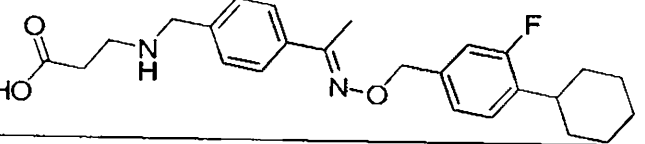
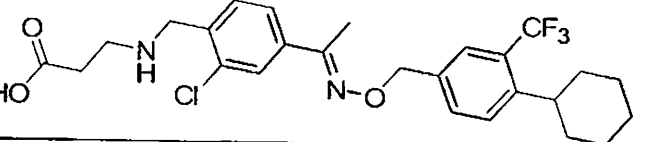
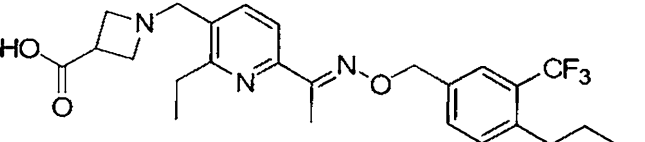
Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
20		421,1
21		487,2
22		487,2
23		483,1
24		497,2
25		511,2

Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
26		433,2
27		31,9
28		417,2
29		409,2
30		429,2
31		393,2
32		477,2

Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
33		477,2
34		489,2
35		485,2
36		409,2
37		409,2
38		421,2

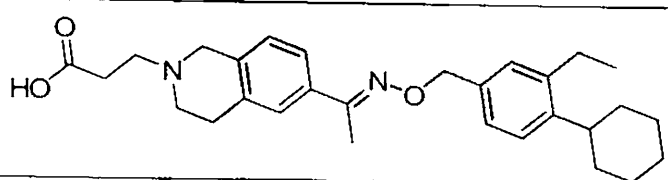
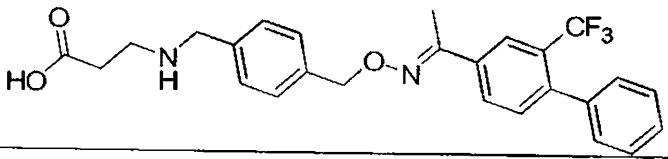
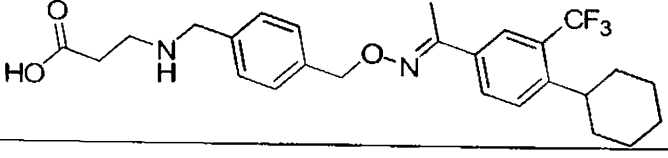
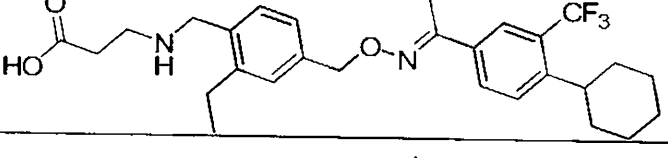
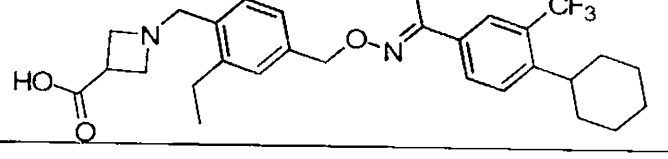
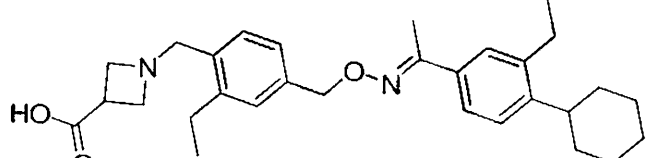
Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
39	 <chem>O=C(O)CCNCc1ccc(cc1)/N=C/COCc2cc(cc(c2C(F)(F)F)F)</chem>	489,2
40	 <chem>O=C(O)CCNCc1ccc(cc1)/N=C/COCc2cc(cc(c2C(F)(F)F)C)</chem>	485,2
41	 <chem>O=C(O)CCNCc1ccc(cc1)/N=C/COCc2cc(cc(c2C(F)(F)F)c3occc3)</chem>	461,2
42	 <chem>O=C(O)CCNCc1ccc(cc1)/N=C/COCc2cc(cc(c2C(F)(F)F)F)</chem>	489,2
43	 <chem>O=C(O)CCNCc1ccc(cc1)/N=C/COCc2cc(cc(c2C(F)(F)F)C(C)(C)C)C(C)(C)C</chem>	479,2
44	 <chem>O=C(O)CCNCc1ccc(cc1)/N=C/COCc2cc(cc(c2C(F)(F)F)F)F</chem>	507,2

Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
45		461,2
46		404,2
47		404,2
48		421,2
49		502,2
50		505,3
51		477,2
52		555,1
53		463,2

Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
54		511,2
55		478,2
56		483,2
57		478,2
58		467,2
59		478,2
60		427,2
61		512,2
62		518,3

Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
63		506,3
64		451,3
65		471,2
66		467,3
67		479,3
68		491,3
69		503,2
70		517,3

Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
71		529,3
72		499,2
73		477,3
74		463,3
75		483,2
76		471,2
77		495,2
78		507,2
79		503,2

Composto	Estrutura	Dados Físicos MS ES (M+1)
80		463,3
81		
82		
83		
84		
85		

Exemplo 6

Compostos de Fórmula Ia ou Ib Apresentam Atividade Biológica

A. In vitro: Ensaio de ativação de GPCR por medição de ligação de GTP [γ - 35 S] a membranas preparadas a partir de células de CHO expressando re-

5 receptores humanos EDG

Ensaio de ligação de GTP [γ - 35 S] a EDG-1 (S1P₁): Membranas homogeneizadas são preparadas a partir de clones de células CHO expressando estavelmente um EDG-1 N-terminal c-myc tag humano. Células são cultivadas em suspensão em duas garrafas rolantes de 850 cm² (850 cm² roller bottles) por três ou quatro dias antes da colheita. As células são centri-

18 MAI 2007

fugadas, lavadas uma vez com PBS frio, e ressuspensas em ≤ 20 ml de Tampão A (20 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM EDTA, coquetel de inibidor de protease isento de EDTA [1 comprimido/25 ml]). A suspensão de células é homogeneizada em gelo, usando um homogeneizador Politron a 30000 rpm em três intervalos de 15 segundos cada um. O homogenato é primeiramente centrifugado a 2000 rpm em uma centrífuga de mesa (tabletop) de baixa velocidade por 10 minutos. O sobrenadante, após passar por um filtro de células, é, então, recentrifugado a 50 000 x g por 25 minutos a 4°C. O pélete é ressuspenso em tampão B (15% glicerol, 20 mM HEPES, pH 7,4, 0,1 mM EDTA, coquetel de inibidor de protease isento de EDTA [1 comprimido/10 ml]). Concentração de proteína do prep é determinada usando o kit de ensaio de Proteína BCA (Pierce) usando BSA como padrão. As membranas são transformadas em alíquotas e mantidas congeladas a -80°C.

Soluções dos compostos em teste na faixa de 10mM a 0,01nM são preparadas em DMSO. S1P é diluído em solução 4% de BSA como controles positivos. O montante desejado de prep de membrana é diluído com tampão de ensaio gelado (20 mM HEPES, pH 7,4, 100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA isento de ácido graxo, 5 μ M GDP) e bem girado em vórtice. 2 μ l ou menos de composto é distribuído em cada cavidade de uma lâmina de ensaio de poliestireno com 96 cavidades com fundo redondo, seguido por adição de 100 μ l de membranas diluídas (3-10 μ g/poço) sendo mantida em gelo até a adição de $GTP\gamma S$ quente. [^{35}S]- $GTP\gamma S$ é diluído 1:1000 (v/v) com tampão de ensaio frio e 100 μ l é adicionado em cada cavidade. A reação é realizada em temperatura ambiente por 90 minutos antes que as membranas sejam coletadas em Perkin-Elmer Unifilter® GF/B-96 filter plate usando um Packard Filtermate Harvester. Após várias lavagens com tampão de lavagem (20 mM HEPES, pH 7,4, 100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$), e um enxágüe com etanol a 95%, o filtro é seco em uma estufa a 37°C por 30 minutos. MicroScint-20 é adicionada e a lâmina selada para contagem de cintilação em TopCount. Valores de EC50 são obtidos por comparação das curvas de ligação de GTP [γ - ^{35}S] (dados brutos) com a ferramenta de ajuste à curva de resposta a dosagem de GraphPad Prism. Seis ou doze concen-

trações diferentes são usadas para gerar uma curva de resposta a concentração (usando três pontos de dados por concentração).

Ensaio de ligação de EDG-3,-5,-6 com γ -³⁵S GTP são realizados de maneira comparável ao ensaio de ligação de EDG-1 com GTP γ -³⁵S usando membranas de células CHO expressando estavelmente receptores c-terminais c-myc rotulados ou não rotulados. Para cada preparação de membrana, experimentos de titulação são primeiramente realizados com controle S1P para determinar o montante ótimo de membranas a serem adicionadas por cavidade de ensaio. Compostos da invenção foram testados de acordo com o ensaio acima e foi observado que estes apresentaram seletividade para receptor EDG-1. Por exemplo, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzilamino}-propiônico (Exemplo 2) tem um EC₅₀ de 0,8 nM no ensaio acima e é pelo menos 1000 vezes seletivo para EDG-1 comparado com um ou mais dos outros receptores incluindo EDG-3, EDG-5, EDG-6 e EDG-8. Similarmente, ácido 1-{4-[1-(4-Cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico (Exemplo 3) tem um EC₅₀ de 0,2 nM no ensaio acima e é pelo menos 1000 vezes seletivo para EDG-1 comparado com um ou mais dos outros receptores incluindo EDG-3, EDG-5, EDG-6 e EDG-8.

B. In vitro: Ensaio de fluxo de cálcio FLIPR

Compostos da invenção são testados quanto a atividade agonista em EDG-1, EDG-3, EDG-5, e EDG-6 com um ensaio de fluxo de cálcio FLIPR. Em resumo, células CHO expressando um receptor EDG são mantidas em meio F-12K (ATCC), contendo 5% FBS, com 500 ug/ml de G418. Antes do ensaio, as células são protegidas em pratos de fundo preto limpos em 384 densidade de 10,000 células/cavidade/25µl no meio de F-12K contendo 1% FBS. No segundo dia, as células são lavadas três vezes (25 µl/cada) com tampão de lavagem. Cerca de 25 µl de corante são adicionados a cada cavidade que são incubados por uma hora a 37°C e 5% CO₂. As células são então lavadas quatro vezes com tampão de lavagem (25 µl/cada). O fluxo de cálcio é testado após adição de 25 µl de solução de SEQ2871 a cada poço de células. O mesmo teste é realizado com células

18 MAI 2007

expressando cada um dos diferentes receptores EDG. Titulação do teste de fluxo de cálcio FLIPR é registrada em um intervalo de 3 minutos, e quantificada como resposta máxima em percentagem de altura de pico relativa à ativação de EDG-1.

5 C. In vivo: Testes para medição de redução de linfócitos no sangue e avaliação do efeito cardíaco

Medição de linfócitos em circulação: Compostos são dissolvidos em DMSO e diluídos para obtenção de uma concentração final de 4% DM-SO (v/v, concentração final) e então adicionalmente diluídos em um volume constante de Tween80 25%/H₂O, v/v. Tween80 25%/H₂O (200 µl), 4% DM-SO, e FTY720 (10 µg) são incluídos como controles negativo e positivo, respectivamente. São administrados a camundongos (C57bl/6 machos, com 6-10 semanas de idade) 250-300 µL da solução de composto, oralmente, por gavagem, com pequena anestesia de isoflurano.

15 Sangue do sinus retro-orbital é coletado, com pequena anestesia de isoflurano, 6 e 24 horas após administração do fármaco com. Amostras de sangue integral são submetidas à análise hematológica. Contagens de linfócitos periféricos são determinadas usando um analisador automático. Subpopulações de linfócitos periféricos do sangue são coradas por anticorpos específicos conjugados com fluorocromo e analisados usando um classificador de células por ativação fluorescente (Facsclibur). Dois camundongos são usados para avaliar a atividade de redução de linfócitos de cada composto selecionado. O resultado é um ED₅₀, que é definido como a dose eficaz necessária para apresentar 50% de redução (depletion) de linfócitos do sangue. Compostos da invenção foram tratados de acordo com o ensaio acima tendo sido verificado que apresentam preferivelmente um ED₅₀ de menos que 1mg/kg, mais preferivelmente um ED₅₀ de menos que 0,5 mg/kg. Por exemplo, ácido 3-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzilamino}-propiónico (Exemplo 2) apresenta um ED₅₀ de 0,07 mg/kg.

20

25

30 Além disso, ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico (Exemplo 3) apresenta um ED₅₀ de 0,1 mg/kg.

18 MAY 2007

Avaliação do Efeito Cardíaco: Os efeitos dos compostos na função cardíaca são monitorados usando o sistema de teste AnonIMOUSE ECG. São registrados electrocardiogramas realizados em camundongos conscientes (C57bl/6 machos, 6-10 semanas de idade) antes e após a administração do composto. Sinais de ECG são então processados e analisados usando o programa e-MOUSE. 90 µg de composto adicionalmente diluído em 200µl água, 15% DMSO são injetados IP. Quatro camundongos são usados para avaliar o efeito cardíaco de cada composto.

D: In vivo: Atividade Antiangiogênica

10 Câmaras porosas contendo (i) esfingosina-1-fosfato (5 µM/câmara) ou (ii) VEGF humano (1 µg/câmara) em 0,5 ml de 0,8% w/v ágar (contendo heparina, 20 U/ml) são implantadas subcutaneamente no flanco de camundongos. S1P ou VEGF induz o crescimento de tecido vascularizado em torno da câmara. Esta resposta é dose-dependente e pode ser quantificada por medição do peso e teor de sangue do tecido. Camundongos são tratados uma vez ao dia oralmente ou intravenosamente com um composto de Fórmula Ia ou Ib começando 4-6 horas antes da implantação das câmaras e continuando por 4 dias. Os animais são sacrificados para medição dos tecidos vascularizados 24 horas após a última dose. O peso e teor de sangue dos tecidos vascularizados em torno da câmara são determinados. Animais tratados com um composto de Fórmula Ia ou Ib mostraram peso e/ou teor de sangue reduzidos dos tecidos vascularizados comparados a animais tratados somente com veículo. Compostos de Fórmula Ia ou Ib são antiangiogênicos quando administrados em uma dose de cerca de 0,3 a cerca de 25 3mg/kg.

E: In vitro: Atividade Antitumor

30 É utilizada uma linhagem de células de câncer de mama de camundongos originariamente isolada de carcinomas mamários, por exemplo, JigMC(A). O número de células é ajustado para 5×10^5 para plating em meio fresco antes do procedimento. Células são incubadas com meio fresco contendo 2,5 mM de timidina sem FCS por 12 horas e então lavadas duas vezes com PBS, seguido por adição de meio fresco com 10% FCS e adicionalmen-

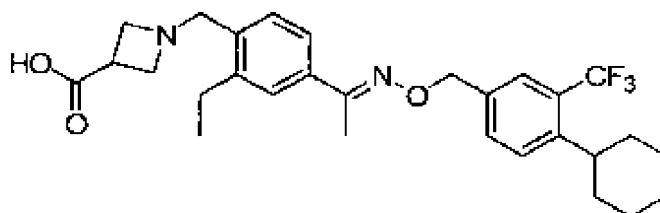
te incubadas por mais 12 horas. Depois disso, as células são incubadas com meio fresco contendo 2,5 mM de timidina sem FCS por 12 horas. Para liberar as células do bloco, as células são lavadas duas vezes com PBS e replated em meio fresco com 10% FCS. Após sincronização, as células são incubadas com ou sem várias concentrações de um composto de Fórmula Ia ou Ib por 3, 6, 9, 12, 18 ou 24 horas. As células são colhidas após tratamento com 0,2% EDTA, fixadas com solução gelada de etanol a 70%, hidrolisadas com 250 µg/ml de RNaseA (tipo 1-A: Sigma Chem. Co.) a 37°C por 30 minutos e corado com iodeto de propídio a 10mg/ml por 20 minutos. Após o período de incubação, o número de células é determinado tanto por contagem de células em um contador Coulter quanto por ensaio colorimétrico SRB. Nestas condições, compostos de Fórmula Ia ou Ib inibem a proliferação de células tumorais em concentrações na faixa de 10^{-12} a 10^{-6} M.

É entendido que os exemplos e modalidades descritos aqui são somente para fins de ilustração e que várias modificações ou alterações à luz dos mesmos serão sugeridas a pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas no espírito e entendimento deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citados são aqui incorporados por referência para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluormetil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula:



seu sal farmacêuticamente aceitável.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende 0,5 mg a 100 mg do composto como definido na reivindicação 1 ou 2 em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um composto como definido na reivindicação 1 ou 2 em combinação com um agente imunossupressor, um agente imunomodulador, um agente anti-inflamatório ou um agente quimioterapêutico.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um composto como definido na reivindicação 1 em combinação com um ou mais de:

i. um inibidor de aromatase,

ii. um anti-estrógeno, um anti-andrógeno (especialmente no caso de câncer de próstata) ou um agonista de gonadorelina,

iii. um inibidor de topoisomerase I ou um inibidor de topoisomerase

11.

iv. um agente ativo em microtúbulo, um agente de alquilação, um antimetabólito antineoplásico ou um composto de platina,

v. um composto alvo-dirigido/redutor de atividade de proteína ou

lipídio quinase ou de proteína ou lipídio fosfatase, um outro composto antiangiogênico ou um composto que induz processos de diferenciação celular,

5 vi. um receptor de bradiquinina 1 ou um antagonista de angiotensina II,

 vii. um inibidor de ciclooxigenase, um bifosfonato, um inibidor de histona desacetilase, um inibidor de heparanase (evita degradação de heparan sulfato), por exemplo PI-88, um modificador de resposta biológica, preferivelmente uma linfocina ou interferons, por exemplo interferon, um
10 inibidor de ubiquitinação, ou um inibidor que bloqueie caminhos anti-apoptóticos,

 viii. um inibidor de isoformas oncogênicas Ras, por exemplo H30 Ras, K-Ras ou N-Ras, ou um inibidor de farnesil transferase, por exemplo, L-744 832 ou DK8G557,

15 ix. um inibidor de telomerase, por exemplo, telomestatina,

 x. um inibidor de protease inibitor, um inibidor de matriz metaloproteínaase, um inibidor de metionina aminopeptidase, por exemplo, bengamida ou um derivado da mesma, ou um inibidor de proteossoma, por exemplo PS-341, e/ou

20 xi. um inibidor de mTOR.

6. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir rejeição crônica ou aguda de alo- ou xenoenxerto ou distúrbios autoimunes.

25 7. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios mediados por interações com linfócitos, transplante, rejeição aguda ou crônica de transplante de célula, tecido ou órgão, alo- ou xeno enxertos ou função de enxerto retardada, enxerto versus
30 doença hospedeira, doenças autoimune, artrite reumatóide, lupo erimatoso sistêmico, tireóide de hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I ou II e os distúrbios associados com os mesmos, vasculite,

anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, oftalmopatia grave, alopecia areata e outros, doenças alérgicas, asma alérgica, dermatite atópica, rinite/conjuntivite alérgicas, dermatite alérgica de contato, doenças inflamatórias com reações subjacentes anormais, doença inflamatória do

5 intestino, doença de Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão inflamatória dos pulmões, lesão inflamatória do fígado, lesão inflamatória glomerular, aterosclerose, osteoartrite, dermatite de contato irritante e outras dermatites eczematosas, dermatite seborréica, manifestações cutâneas de

10 distúrbios imunologicamente mediados, doença onflamatória dos olhos, ceratoconjuntivite, miocardite ou hepatite, isquemia/lesão de reperfusão, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), isquemia intestinal, insuficiência renal ou choque hemorrágico ou traumático, linfomas de células T ou leucemias de células T, doenças infecciosas, tóxico (por exemplo, induzido por superantígeno), choque séptico, síndrome de dificuldade

15 respiratória em adultos ou infecções virais, AIDS, hepatite viral, infecção bacteriana crônica, ou demência senil.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é esclerose múltipla.