



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

(21) PI0619551-2 A2



* B R P I 0 6 1 9 5 5 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 07/12/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)

(51) Int.CI.:
C07D 277/60
A61K 31/428

(54) Título: DERIVADOS DE JASMONATO APRIMORADOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS

(30) Prioridade Unionista: 07/12/2005 US 60/742.875,
13/02/2006 US 60/772.582, 14/07/2006 US 60/830.666

(73) Titular(es): Sepal Pharma Ltd.

(72) Inventor(es): Adrian Harel, Christian Mang, Max Herzberg

(74) Procurador(es): ALEXANDRE FERREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT IL2006001409 de 07/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/066337de
14/06/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE JASMONATO APRIMORADOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS. A presente invenção se refere a novos derivados de jasmonato, métodos para a preparação dos mesmos, composições farmacêuticas incluindo os referidos compostos, e métodos de uso dos referidos compostos e composições, em especial como agentes quimioterápicos para a prevenção e tratamento do câncer.

"DERIVADOS DE JASMONATO APRIMORADOS, COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere ao campo de compostos derivados de jasmonato, métodos para a preparação dos mesmos, composições farmacêuticas incluindo os referidos compostos, e métodos de uso dos referidos compostos e composições, em especial como agentes quimioterápicos para a prevenção e tratamento do câncer em especial em mamíferos, e particularmente em seres humanos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os jasmonatos são hormônios de tensão vegetais, derivados do ácido linolênico pelo trajeto octadecanóide, que são encontrados em quantidades diminutas em diversas plantas edíveis. Os hormônios de tensão tais como os da família do jasmonato se desenvolveram nas plantas, e são liberados em ocasiões de tensão tão como extrema radiação de UV, choque osmótico, choque de calor e ataque patogênico, para iniciar diversas cascatas que terminam em respostas apropriadas. Exemplos de membros da família dos jasmonatos são o ácido jasmônico, que é crucial para a sinalização intracelular em resposta a danos, e jasmonato de metila, que ocasiona a indução do inibidor de proteinase que se acumula em baixas concentrações em resposta a ferimentos ou ataques patogênicos. O uso de jasmonatos para o tratamento do câncer em mamíferos foi descrito na patente U. S. No. 6.469.061, os conteúdos da qual se encontram aqui incorporados por referência em sua totalidade. Na patente U. S. No. 6.469.061, foi mostrado que

os jasmonatos foram diretamente citotóxicos para os diversos tipos de células cancerosas humanas derivadas de cânceres de mama, próstata, pele e sangue. Embora os jasmonatos suscitem a morte em células Molt-4 leucêmicas humanas, os mesmos não danificaram os linfócitos normais.

Na patente U. S. No. 6.469.061, um composto de jasmonato particular, jasmonato de metila, foi mostrado ser eficaz na prevenção do desenvolvimento de linfomas de ratos. Ver também, Fingrut, O. and E. Flescher. 2002. "Plant stress hormones suppress the proliferation and induce apoptosis in human cancer cells", Leukemia 16: 608 - 616 (2002).

Dados subsequentes coletados de modo similar, mostraram que os jasmonatos não danificam eritrócitos saudáveis (ver WO 02/080890, o conteúdo da qual se encontra aqui incorporado por referência em sua totalidade).

A publicação de patente Internacional PCT WO 2005/054172 descreve novos derivados de jasmonato halogenados, composições farmacêuticas compreendendo os derivados, e o uso das mesmas para reduzir o desenvolvimento de células de câncer e para o tratamento do câncer.

Os conjugados de ácidos jasmônicos por meio do grupo carboxila aos aminoácidos ocorrem na natureza (Plant Hormones, Davies PJ, ed., Kluwer Academic Publishers, London, 2004, pp. 618, 620). Diversos conjugados ácidos do aminoácido jasmônico foram sinteticamente preparados. Os aminoácidos incluem glicerina, alanina, valina, leucina e isoleucina.

(Jikumaru Y. 10 et al., Biosci. Biotechnol. Biochem. 68, 1461 - 1466, 2004). Entretanto, as aplicações terapêuticas dos referidos derivados, por exemplo, para o tratamento do câncer não foram anteriormente descritas.

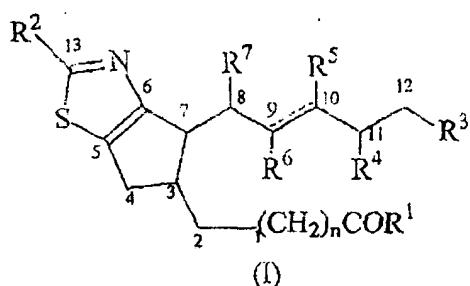
5 A atividade farmacológica dos compostos de jasmonato os torna candidatos atraentes como agentes terapêuticos para o tratamento do câncer. Pelo fato de que apenas poucos derivados de jasmonato foram reportados (ver, por exemplo, Ishii et al., Leukemia, 1-7 (2004); Hossain et
10 al., Biochem. Biosci. & Biotech. 68(9), 1842 (2004)), existem uma necessidade na técnica de se desenvolver compostos derivados de jasmonato que sejam potentes drogas quimioterápicas, com um alto grau de especificidade em direção às células malignas.

15 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a novos compostos derivados de jasmonato. Os derivados de jasmonato preferidos são os derivados de tiazola representados pela estrutura de fórmula I. Outros derivados de jasmonato preferidos são os
20 compostos representados pela estrutura de fórmula IIa. Outros derivados de jasmonato preferidos são os compostos são os conjugados de aminoácido / jasmonato ou os conjugados de peptídeos / jasmonato representados pela estrutura de fórmula II. Ainda outros derivados de jasmonato preferidos
25 são os oligômeros representados pela estrutura de fórmulas IV, V ou VI. Alguns dos referidos compostos são significativamente mais potentes do que os compostos descritos em U. S. 6.469.061 e WO 2005/054172. Os novos

derivados exercem citotoxicidade seletiva à células cancerosas. Como tal, os compostos da presente invenção são úteis na inibição da proliferação de células cancerosas e no tratamento de uma variedade de cânceres.

5 Em uma modalidade, os derivados de jasmonato são derivados de tiazola representados pela estrutura de fórmula I.



onde n é 0, 1, ou 2;

10 R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, um aminoácido natural ou não natural, um peptídeo, OR⁸ e NR^{9a}R^{9b};

15 R² é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁵, NR^{9a}R^{9b}, NHCOR¹⁰ e NHSO₂R¹¹;

R³, R⁴, R⁵, R^e e R⁷ são cada um dos quais

independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída,
5 heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸ e NR^{9a}R^{9b};

onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode ser uma ligação simples ou dupla; e

R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ e R¹¹, são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a}
10 e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais
15 heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S;

incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos,
20 enantiômeros, diastereômeros, e misturas dos mesmos.

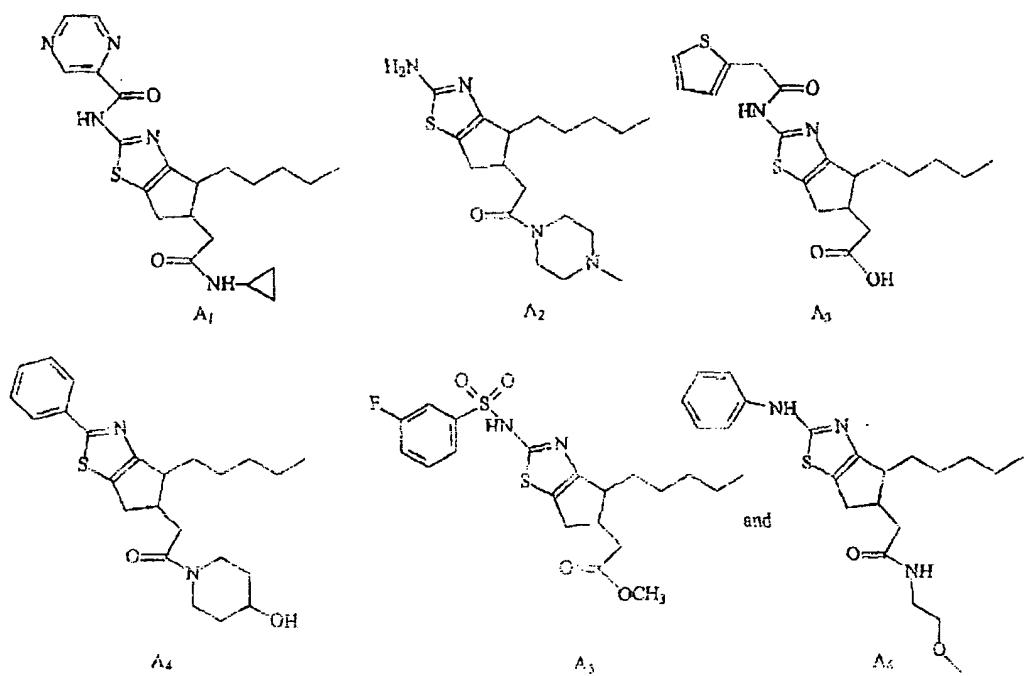
Em uma modalidade atualmente preferida, R¹ na fórmula I é hidroxila. Em uma modalidade atualmente preferida, R¹ é metóxi. Em ainda uma modalidade atualmente preferida, R¹ é NR^{9a}R^{9b}, onde R^{9a} e R^{9b} são como descritos na fórmula I acima.
25 Em uma outra modalidade, R^{9a} é hidrogênio e R^{9b} é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou

substituída, heteroarila não substituída ou substituída. Em ainda uma outra modalidade, R^{9a} e R^{9b} junto com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, formam um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído 5 opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S.

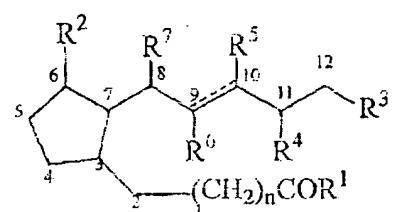
Em uma modalidade atualmente preferida, R² na fórmula I é NR^{9a}R^{9b} onde R^{9a} e R^{9b} são como descritos na fórmula I acima. Em outra modalidade, R² é NHCOR¹⁰ onde R¹⁰ é 10 como descrito na formula I acima. Ainda em outra modalidade, R² é NHSOR₂R¹¹, onde R¹¹ é como descrito na fórmula I acima. Em uma modalidade atualmente preferida, R² é fenila. Ainda em uma outra modalidade atualmente preferida, R² é NHCOR¹⁰ onde R¹⁰ é uma alquila C₁ - C₁₂ substituída com uma arila ou 15 heteroarila (por exemplo, metilenotiofeno).

Em uma modalidade atualmente preferida, cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ na fórmula I é hidrogênio. Em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Ainda em uma 20 outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação simples, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio.

Exemplos específicos dos compostos de fórmula I incluem mas não são limitados a:



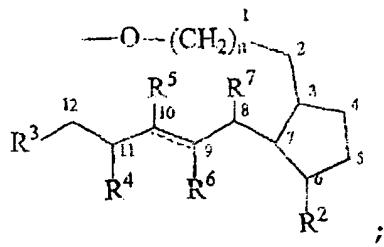
Em um outro aspecto, a presente invenção se refere a derivados de jasmonato representados pela estrutura de formula IIA.



(IIA)

onde

5 n é independentemente em cada ocorrência 0, 1 ou 2;
R¹ é um grupo de fórmula:



R^2 é independentemente em cada ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila $C_1 - C_{12}$ não substituída ou substituída, cicloalquila $C_3 - C_8$ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR^8 , e $NR^{9a}R^{9b}$;

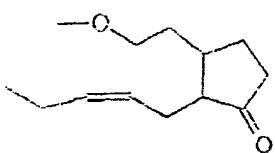
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são cada um dos quais independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila $C_1 - C_{12}$ não substituída ou substituída, cicloalquila $C_3 - C_8$ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR^8 , e $NR^{9a}R^{9b}$;

onde a ligação entre C_9 e C_{10} pode ser independentemente em cada ocorrência uma ligação simples ou dupla; e

R^8 , R^{9a} , R^{9b} , são cada um dos quais independentemente em cada ocorrência, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila $C_1 - C_{12}$ não substituída ou substituída, cicloalquila $C_3 - C_8$ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não

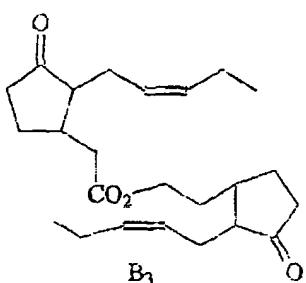
substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S; incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, 5 enantiômeros, diastereômeros, e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade atualmente preferida, R¹ no composto de fórmula IIA é um grupo de fórmula:



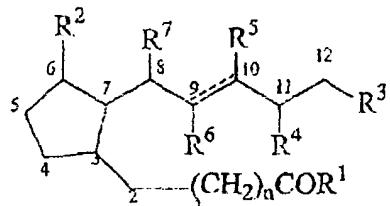
Em uma modalidade atualmente preferida, R¹ no composto de fórmula IIA é oxo. Em uma outra modalidade 10 atualmente preferida, cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Ainda em uma outra modalidade, a ligação entre 15 C₉ e C₁₀ é uma ligação simples, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio.

Um exemplo específico dos compostos de fórmula IIA é um composto de fórmula B3:



Em um outro aspecto, a presente invenção se refere 20 as composições farmacêuticas úteis para o tratamento do câncer, compreendendo um veículo farmaceuticamente

aceitável, e como um ingrediente ativo um composto de fórmula estrutural IIB:



(IIB)

onde

n é 0, 1 ou 2;

5 R¹ é um aminoácido natural ou não natural ou um peptídeo;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila 10 não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, oxo, e NR^{9a}R^{9b};

R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um dos quais independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, 15 cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, e NR^{9a}R^{9b};

onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode ser independentemente em cada ocorrência uma ligação simples ou 20 dupla; e

R⁸, R^{9a}, R^{9b}, são cada um dos quais independentemente em cada ocorrência, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou

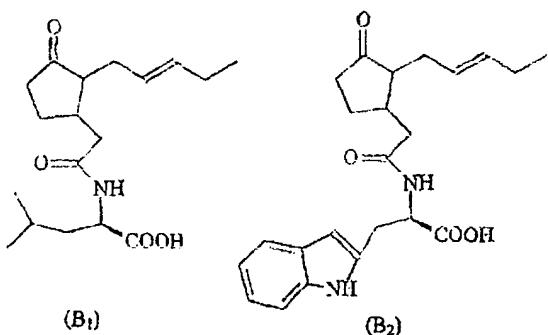
substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S; incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, 10 enantiômeros, diastereômeros, e misturas dos mesmos.

Os resíduos de aminoácidos nos compostos de fórmula IIB podem ser um resíduo de qualquer aminoácido natural ou não natural. Os aminoácidos atualmente preferidos são leucina e triptofano. Entretanto, qualquer outro 15 aminoácido natural ou não natural aqui definido e conhecido daqueles versados na técnica pode ser incorporado nos derivados de aminoácido - jasmonato da presente invenção. Alternativamente, o grupo R¹ pode representar uma seqüência de peptídeos que compreende dois ou mais aminoácidos, os 20 quais podem ser aminoácidos naturais, aminoácidos não naturais, ou uma combinação dos mesmos.

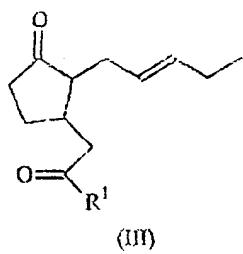
Em uma modalidade atualmente preferida, R² no composto de fórmula IIB é oxo. Em uma outra modalidade atualmente preferida, cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é 25 hidrogênio. Em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Ainda em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação simples, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e

R^7 é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, $R1$ no composto de fórmula IIB é leucina (composto B1). Em uma outra modalidade, R^1 é triptofano (composto B2). Os aminoácidos são conjugados em 5 derivados de jasmonato ao se formar uma ligação amida entre o grupo carboxila do jasmonato e o grupo amino do aminoácido ou o grupo amino terminal do peptídeo.



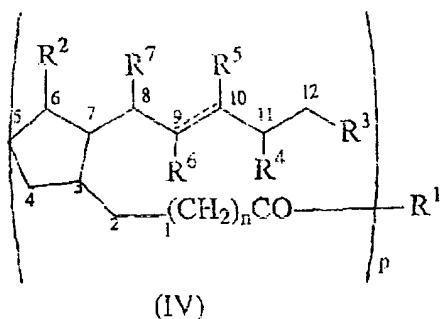
Os compostos atualmente preferidos de fórmula IIA ou IIB são representados pela estrutura de fórmula III.



10 Onde R^1 é como definido acima para a fórmula IIA ou IIB.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção contempla derivados de jasmonato diméricos, oligoméricos ou poliméricos compreendendo uma pluralidade de frações de

acido jasmônico covalentemente ligadas. Sem intenção de se ater a uma teoria ou mecanismo particular, acredita-se que a presença de mais de uma fração de acido jasmônico na mesma molécula possa aumentar a concentração local da fração ativa no campo alvo, deste modo aumentando a potência do composto. O referido conceito é exemplificado abaixo com relação aos derivados de jasmonato representados pela fórmula estrutural IV:



onde

n é independentemente em cada ocorrência 0, 1 ou 2;

p é 2, 3, 4, 5 ou 6;

R¹ um ligante selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, polióxialquíleno C₁ - C₁₂ e uma fração de açúcar;

R² é independentemente em cada ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, ou, oxo e NR^{9a}R^{9b};

R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um dos quais independentemente em cada ocorrência selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸ e NR^{9a}R^{9b};

onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode independentemente em cada ocorrência ser uma ligação simples ou uma ligação dupla; e

R⁸, R^{9a} e R^{9b} são cada um dos quais independentemente em cada ocorrência selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S;

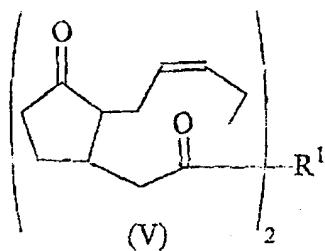
incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade atualmente preferida, o ligante R¹ no composto de fórmula IV é -O-. Em uma outra modalidade, R¹ é polióxialquíleno C₁ - C₁₂, por exemplo, polietileno glicol representado pela estrutura -O(CH₂-CH₂-O)_m- onde m é um

número inteiro de 1 a 20. Ainda em uma outra modalidade, R¹ é uma fração de açúcar. Ainda em uma outra modalidade, R¹ é um ligante selecionado a partir do grupo que consiste em -NH-, -S-, -OR¹⁰, -NHR¹¹-, -SR¹²-, alquíleno C₁ - C₁₂ não substituído ou substituído, polióxialquíleno C₁ - C₁₂, poliaminoalquíleno C₁ - C₁₂, e politioalquíleno C₁ - C₁₂; onde R¹⁰, R¹¹ e R¹² são cada um dos quais independentemente alquíleno C₁ - C₁₂ não substituído ou substituído. O número de unidades de jasmonato na fórmula IV (representado pelo número inteiro p) depende da valência do ligante, e é em geral selecionado a partir do grupo que consiste em 2, 3, 4, 5 e 6.

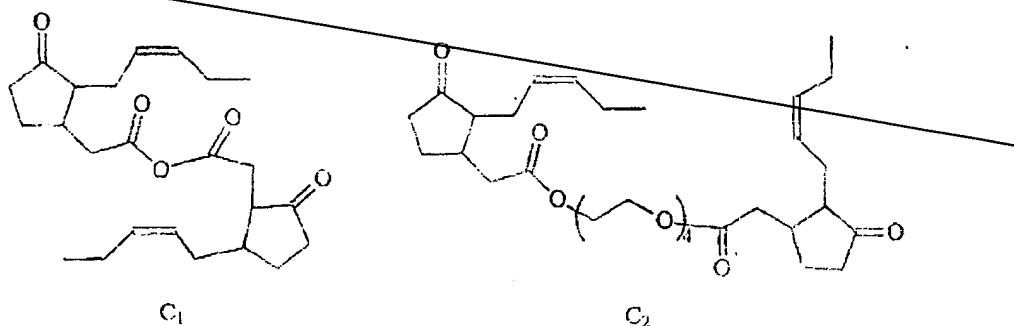
Em uma modalidade atualmente preferida, R² no composto de fórmula IV é oxo. Em uma modalidade atualmente preferida, cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Ainda em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação simples, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio.

Os compostos atualmente preferidos de fórmula IV são os compostos diméricos representados pela estrutura de fórmula V:

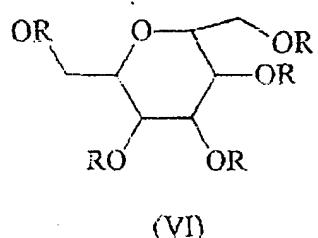


onde R¹ é como definido acima para a fórmula IV.

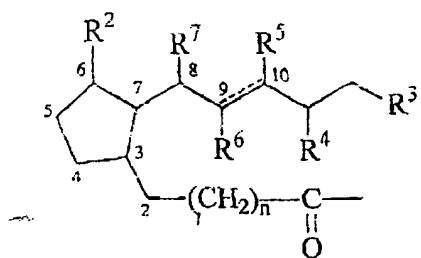
Exemplos específicos dos compostos de fórmula V incluem, mas não são limitados aos compostos C₁ e C₂.



Outros compostos atualmente preferidos de fórmula V
 5 são os compostos oligoméricos que compreendem uma pluralidade de frações de jasmonato ligadas por meio de um ligante. Em uma modalidade, o ligante é uma fração de açúcar, onde os derivados de jasmonato são ligados aos grupos hidroxila do açúcar. As referidas frações oligoméricas são representadas
 10 pela estrutura de fórmula (VI):

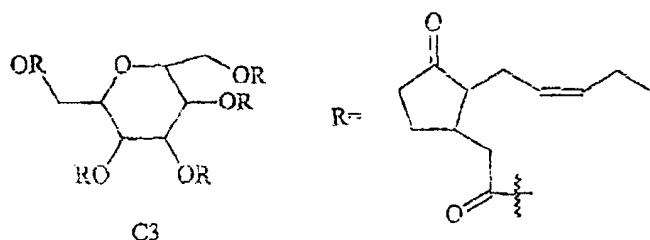


onde R é representado pela fórmula:



onde cada um de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é como acima descrito.

Um exemplo específico dos compostos de fórmula VI é o composto de fórmula C3:



5 A presente invenção contempla também composições farmacêuticas que incluem um veículo farmaceuticamente aceitável e, como um ingrediente ativo, um ou mais dos compostos da presente invenção, representados por qualquer uma das fórmulas I, IIA, IIB, III, IV, V ou VI, como acima descrito. As composições preferidas apresentam como o 10 ingrediente ativo qualquer um ou mais dos compostos representados pelas estruturas A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, C1, C2 ou C3.

As composições farmacêuticas da presente invenção 15 podem ser proporcionadas em qualquer forma conhecida na técnica, por exemplo, em uma forma adequada para a administração oral (por exemplo, uma solução, uma suspensão,

um xarope, grânulos e um pó), para a administração parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, transdérmica, subcutânea ou intraperitoneal), para a administração tópica (por exemplo, um ungüento, um gel, um creme), para a administração por inalação ou para a administração via supositório. Preferivelmente, na composição farmacêutica da presente invenção, o ingrediente ativo é dissolvido em qualquer veículo lipídico aceitável.

Ademais, de acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, os derivados de jasmonato são administrados junto com pelo menos um outro agente quimioterapêutico. O derivado de jasmonato e o pelo menos um outro agente quimioterapêutico podem ser administrados simultaneamente (na mesma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas), ou os mesmos podem ser administrados seqüencialmente, em qualquer ordem.

A presente invenção adicionalmente proporciona um método de inibir a proliferação de células cancerosas, compreendendo colocar em contato as células cancerosas com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer das fórmulas I, IIA, IIB, III, IV, V ou VI, como aqui descrito. Preferivelmente o composto é um ou mais dos compostos representados pela estrutura A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, C1, C2 ou C3. Em algumas modalidades, o composto é administrado em uma composição farmacêutica.

Ademais, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de câncer em um indivíduo, ao administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do

composto da presente invenção, como aqui descrito. Preferivelmente, o composto é um ou mais dos compostos representados pela estrutura A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, C1, C2 ou C3. Em algumas modalidades, o composto é administrado em uma composição farmacêutica. Em uma modalidade, o indivíduo é um mamífero, preferivelmente um ser humano.

Ademais, a presente invenção se refere ao uso de um composto de qualquer uma das fórmulas I, IIA, IIB, III, IV, V ou VI, de acordo com a presente invenção na preparação de um medicamento útil para o tratamento de câncer.

Os compostos da presente invenção são ativos contra uma grande variedade de cânceres, incluindo carcinomas, sarcomas, mielomas, leucemias, linfomas e tumores de tipo misto. Categorias particulares de tumores passíveis de tratamento incluem as desordens linfoproliferativas, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer cervical, câncer do endométrico, câncer ósseo, câncer de fígado, câncer de estômago, câncer de colon, câncer pancreático, câncer de tireóide, câncer de cabeça e pescoço, câncer do sistema nervoso central, câncer do sistema nervoso periférico, câncer de pele, câncer de rim, assim como as metástases de todos os acima. Tipos particulares de tumores passíveis de tratamento incluem: carcinoma hepatocelular, hepatoma, hepatoblastoma, rabdomiosarcoma, carcinoma esofágico, carcinoma de tireóide, ganglioblastoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiosarcoma,

endoteliosarcoma, Tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rhabdoteliosarcoma, carcinoma invasivo de duto, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma (bem diferenciada, moderadamente diferenciada, pobremente diferenciada ou indiferenciada), carcinoma de células renais, hipernefroma, adenocarcinoma hipernefróide, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, tumor testicular, carcinoma pulmonar incluindo carcinoma pulmonar de células pulmonares pequenas, não pequenas e de células grandes, carcinoma de bexiga, glioma, astrocioma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma, neuroblastoma, carcinoma de colon, carcinoma retal, malignidades hematopoéticas incluindo todos os tipos de leucemia e linfoma incluindo: leucemia mielogênica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogênica crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia de célula tronco, mieloma múltiplo, linfoma mielóide, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin.

De acordo com determinadas modalidades, o câncer a ser tratado é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de mama, câncer de pele, câncer de colon, câncer de pulmão, câncer de pâncreas, linfoma, 25 mieloma, leucemia, câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, câncer de estômago, câncer de ovário, câncer ósseo, câncer de fígado ou câncer de tireoíde. De acordo com outras modalidades exemplificativas, o câncer a ser tratado é

selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama, câncer de rim, câncer de estomago, leucemia, incluindo leucemia linfooblástica, carcinoma de pulmão, melanoma, e câncer de colon.

5 Os derivados de jasmonato da presente invenção são significativamente mais potentes do que os compostos descritos na patente U.S. No. 6.469,061 e em WO 2005/054172. Os mesmos exibem um efeito citotóxico inesperado com um alto grau de especificidade em relação às células malignas.

10 Modalidades adicionais e o âmbito completo da aplicabilidade da presente invenção se tornarão mais aparentes a partir da descrição detalhada oferecida daqui adiante. Entretanto, deve ser entendido que a descrição detalhada e os exemplos específicos, embora indicando as 15 modalidades preferidas da presente invenção, são oferecidos apenas como ilustração, uma vez que diversas mudanças e modificações dentro do âmbito e espírito da presente invenção se tornarão aparentes daqueles versados na técnica a partir da referida descrição detalhada.

20 BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 mostra a atividade citotóxica das crescentes concentrações (0,01 mM - 1 mM) dos diversos compostos da presente invenção em uma linhagem celular de leucemia linfooblástica (Molt-4). A citotoxicidade (%) é registrada com relação à concentração do composto. A figura 1A mostra os resultados para os compostos A1, A3 e B1. A figura 1B mostra os resultados para os compostos A2, A4, A5, A6, B1 e B2. Experiências em duplicata para o composto

específico são indicadas pelos sufixos -01, -02, etc. Jasmonato de metila (JM) é usado como o controle.

A figura 2 mostra a atividade citotóxica de baixas concentrações (0,01 mM - 0,1 mM) dos diversos compostos da 5 presente invenção em uma linhagem celular de leucemia linfooblástica (Molt-4). A citotoxicidade (%) é registrada com relação à concentração do composto. Jasmonato de metila (JM) e jasmonato de diidrometila (Deh) são usados como o controle.

10 A figura 3 mostra citotoxicidade de baixas concentrações (0,01 mM - 0,1 mM) de MJ, A3-01, A3-02, A3-03 e A4 em relação às células Molt 4. Duas repetições, cada uma das quais em triplicata. Jasmonato de metila (JM) é usado como o controle. Todos os compostos são mais citotóxicos do 15 que MJ.

A figura 4 mostra uma comparação dos efeitos do composto A3 (figura 4A) e do composto A4 (figura 4B) em linfócitos normais (PBL) com relação a células leucêmicas (Molt-4). PBL foram incubados com ou sem PHA e TPA.

20 A figura 5 mostra a atividade citotóxica das crescentes concentrações (0,0025 mM - 0,5 mM) do composto B3 em diversas linhagens celulares incluindo de leucemia linfooblástica (Molt-4), células leucêmicas linfocíticas crônicas (CLL), e linfócitos sanguíneos periféricos (PBL). 25 As células foram desenvolvidas sem PHA/TPA. A citotoxicidade (%) é registrada contra a concentração do composto B3.

A figura 6 mostra a atividade citotóxica das crescentes concentrações (0,0025 mM - 0,5 mM) do jasmonato

de metila (MJ) em diversas linhagens celulares incluindo de leucemia linfooblástica (Molt-4), células leucêmicas linfocíticas crônicas (CLL), e linfócitos sanguíneos periféricos (PBL). As células foram desenvolvidas sem PHA/TPA. A citotoxicidade (%) é registrada contra a concentração do jasmonato de metila (JM).

A figura 7 mostra a depleção dos níveis de ATP na linha celular de Molt-4 em 1 hora com diferentes concentrações do composto B3 e de jasmonato de metila (JM). A depleção de ATP (%) é registrada contra a concentração de B3 e de jasmonato de metila (JM).

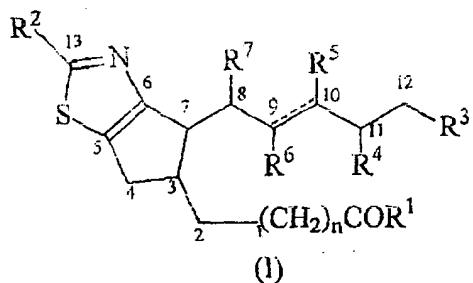
A figura 8 mostra a citotoxicidade de diferentes lotes do composto B3 e um lote do composto de jasmonato de metila (JM) em relação a células de Molt-4. A citotoxicidade (%) é registrada contra as diferentes concentrações dos diferentes lotes de B3 e um lote de jasmonato de metila (JM).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção se refere a novos compostos de derivado de jasmonato. Os derivados de jasmonato são derivados de tiazola representados pela estrutura de fórmula I. Outros derivados de jasmonato preferidos são os compostos representados pela estrutura de fórmula IIA. Outros derivados de jasmonato preferidos são os conjugados de aminoácido - jasmonato representados pela estrutura de fórmula IIB. Ainda outros derivados de jasmonato preferidos são os oligômeros de jasmonato representados pela estrutura de formulas IV, V ou VI. Alguns dos referidos compostos são

significativamente mais potentes do que os compostos descritos na técnica anterior, e exercem citotoxicidade seletiva em células cancerosas, por exemplo, linfócitos, células de carcinoma e células de câncer de mama, embora 5 dotadas de um efeito muito baixo em células normais. Como tal, os compostos da presente invenção são úteis na inibição da proliferação de células cancerosas e no tratamento de uma variedade de cânceres.

Em uma modalidade, os compostos da presente 10 invenção são derivados de jasmonato representados pela estrutura geral de fórmula I:



onde

n é 0, 1, ou 2;

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste 15 em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, um aminoácido natural ou não natural, um peptídeo, OR⁸ e NR^{9a}R^{9b};

R² é selecionado a partir do grupo que consiste 20 em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou

substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, NR^{9a}R^{9b}, NHCOR¹⁰ e NHSO₂R¹¹;

5 R³, R⁴, R⁵, R^e e R⁷ são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸ e NR^{9a}R^{9b};

onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode ser uma ligação simples ou dupla; e

10 R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ e R¹¹, são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S;

20 incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade atualmente preferida, R¹ na fórmula I é hidroxila. Em uma modalidade atualmente preferida, R¹ é alquilóxi, por exemplo, metóxi. Em ainda uma modalidade,

R¹ é O-glicosila. Em ainda uma modalidade atualmente preferida, R¹ é NR^{9a}R^{9b}, onde R^{9a} e R^{9b} são como descritos na fórmula I acima. Em uma outra modalidade, R¹ é NR^{9a}R^{9b}, onde R^{9a} é hidrogênio e R^{9b} é selecionado a partir do grupo que 5 consiste em alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída. O substituinte na alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila pode ser qualquer um 10 ou mais dos substituintes descritos aqui.

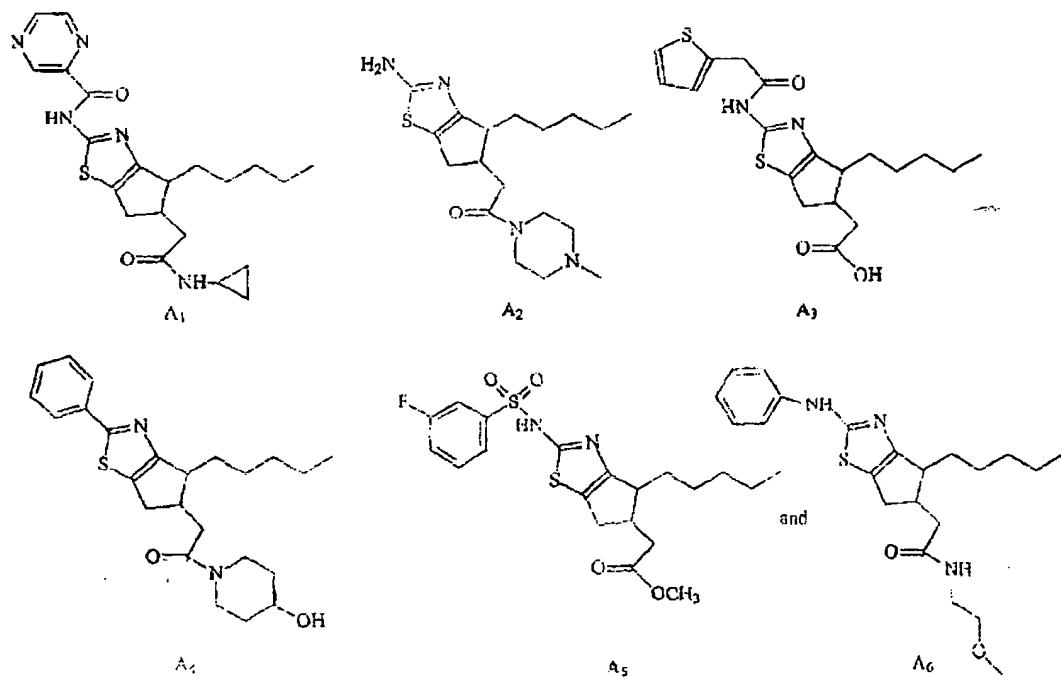
Em ainda uma outra modalidade, R^{9a} e R^{9b} junto com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, formam um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos 15 adicionais selecionados a partir de O, N e S. o anel heterocíclico pode ser saturado ou insaturado, e pode ser qualquer um ou mais dos anéis heterocíclicos aqui descritos. Exemplos não limitantes dos referidos anéis incluem piperidinila, e piperazinila, que podem ser não substituídos 20 ou substituídos com qualquer um ou mais dos substituintes descritos aqui.

Em uma modalidade atualmente preferida, R² na fórmula I é NR^{9a}R^{9b} onde R^{9a} e R^{9b} são como descritos na fórmula I acima. Em outra modalidade, R² é NHCOR¹⁰ onde R¹⁰ é 25 como descrito na formula I acima. Ainda em outra modalidade, R² é NHSOR₂R¹¹, onde R¹¹ é como descrito na fórmula I acima. Em uma modalidade atualmente preferida, R² é fenila. Ainda em uma outra modalidade atualmente preferida, R² é NHCOR¹⁰

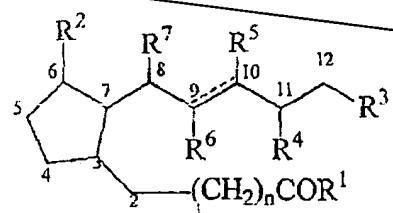
onde R^{10} é uma alquila $C_1 - C_{12}$ substituída com uma arila ou heteroarila (por exemplo, metilenotiofeno). Em uma outra modalidade atualmente preferida, R^2 é $NHSO_2R^{11}$ onde R^{11} é arila ou heteroarila. Em uma outra modalidade atualmente preferida, R^2 é NH_2 . Em uma outra modalidade atualmente preferida, R^2 é NH-fenila.

Em uma outra modalidade atualmente preferida, a ligação entre C_9 e C_{10} é uma ligação dupla. Em uma outra modalidade atualmente preferida, a ligação entre C_9 e C_{10} é uma ligação simples. Em uma outra modalidade, cada um de R^3 , R^4 , R^5 , R^e e R^7 é hidrogênio. Em ainda uma outra modalidade, a ligação entre C_9 e C_{10} é uma ligação simples, e cada um de R^3 , R^4 , R^5 , R^e e R^7 é hidrogênio. Em ainda uma outra modalidade, a ligação entre C_9 e C_{10} é uma ligação dupla, e cada um de R^3 , R^4 , R^5 , R^e e R^7 é hidrogênio.

Exemplos específicos dos compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a:



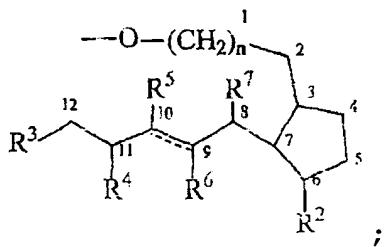
Em um outro aspecto, a presente invenção se refere a derivados de jasmonato representados pela estrutura de fórmula IIA.



(IIA)

onde

5 n é independentemente em cada ocorrência 0, 1 ou 2;
R¹ é um grupo de fórmula:



R² é independentemente em cada ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, oxo, e NR^{9a}R^{9b};

R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um dos quais independentemente em cada ocorrência, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, e NR^{9a}R^{9b};

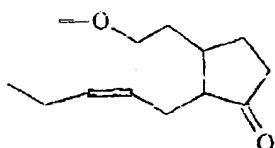
onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode ser independentemente em cada ocorrência uma ligação simples ou dupla; e

R⁸, R^{9a}, R^{9b}, são cada um dos quais independentemente em cada ocorrência, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são

ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S;

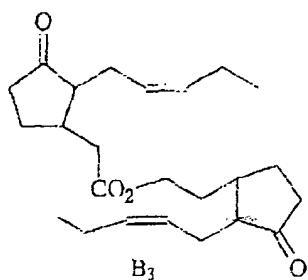
5 incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade, R¹ no composto de fórmula IIA é um grupo de fórmula:

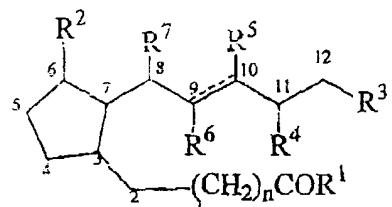


Em uma modalidade atualmente preferida, R² no 10 composto de fórmula IIA é oxo. Em uma outra modalidade atualmente preferida, cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Ainda em uma outra modalidade, a ligação entre 15 C₉ e C₁₀ é uma ligação simples, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio.

Um exemplo específico dos compostos de fórmula IIA é um composto de fórmula B3:



Em um outro aspecto, a presente invenção se refere a conjugados de jasmonato - aminoácido ou de jasmonato - peptídeo, representados pela estrutura de fórmula IIB:



(IIB)

onde

5 n é 0, 1 ou 2;

R¹ é um aminoácido natural ou não natural ou um peptídeo;

10 R² é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, oxo, e NR^{9a}R^{9b};

15 R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou

substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, e NR^{9a}R^{9b}; onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode ser independentemente em cada ocorrência uma ligação simples ou dupla; e

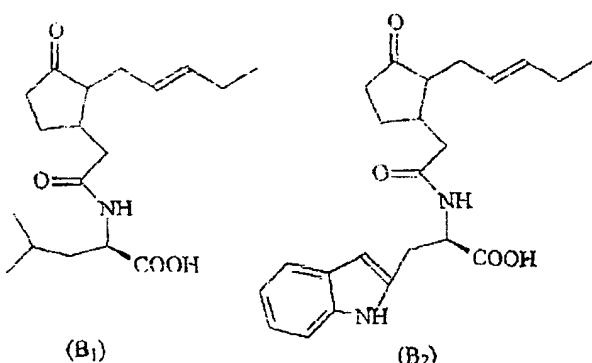
R⁸, R^{9a}, R^{9b}, são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S;

incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros, e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade atualmente preferida, R² no composto de fórmula IIB é oxo. Em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla. Ainda em uma outra modalidade atualmente preferida, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação simples. Em uma outra modalidade, cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Ainda em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação simples, e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio.

Em uma modalidade atualmente preferida, R¹ é um resíduo de triptofano. Em uma modalidade atualmente preferida, R¹ é um resíduo de leucina.

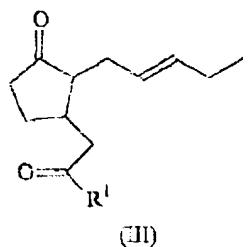
Em uma modalidade, os aminoácidos ou peptídeos são conjugados aos derivados de jasmonato ao se formar uma ligação amida entre o grupo carboxila do jasmonato e o grupo amino do aminoácido ou do grupo amino terminal do peptídeo. Os compostos exemplificativos nos quais R¹ no composto de fórmula IIB é leucina (composto B1) ou triptofano (composto B2) são mostrados abaixo



Alternativamente, em uma outra modalidade, os aminoácidos ou peptídeos são conjugados aos derivados de jasmonato ao formar uma ligação entre o grupo carboxila do jasmonato e uma cadeia lateral do aminoácido, ou uma cadeia lateral de um aminoácido na cadeia de peptídeo. Deste modo, éster, amida, ou ligações tioéster são formadas através de heteroátomos disponíveis nas cadeias laterais tais como O, N ou S, respectivamente. Alternativamente, a ligação pode ser formada entre o derivado de jasmonato e um grupo carboxila no aminoácido ou peptídeo (seja um grupo alfa carboxílico ou

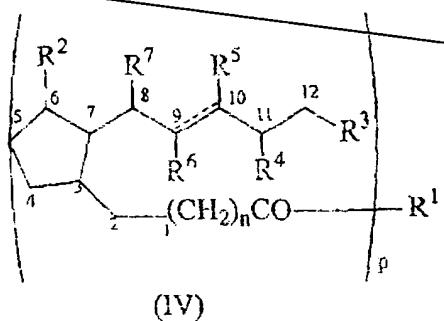
um grupo de acido carboxílico na cadeia lateral). Deve ser aparente para aqueles versados na técnica que quaisquer outros métodos para o acoplamento dos aminoácidos ou peptídeos aos derivados de jasmonato, conhecidos daqueles 5 versados na técnica, são contemplados pela presente invenção.

Os compostos de fórmula IIA ou IIB atualmente preferidos são representados pela estrutura de fórmula III:



Onde R¹ é como definido acima para a fórmula IIA
10 ou fórmula IIB.

Em ainda uma outra modalidade, a presente invenção se refere a derivados de jasmonato oligoméricos, representados pela estrutura de fórmula IV:



onde

15 n é independentemente em cada ocorrência 0, 1, ou

2;

p é 2, 3, 4, 5 ou 6;

R¹ é um ligante selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, polioxialquíleno C₁ - C₁₂ e uma fração de 5 açúcar;

R² é independentemente em cada ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída 10 ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, oxo, e NR^{9a}R^{9b};

R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou 15 substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, e NR^{9a}R^{9b};

onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode ser independentemente em cada ocorrência uma ligação simples ou 20 dupla; e

R⁸, R^{9a} e R^{9b}, são cada um dos quais independentemente em cada ocorrência selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁ - C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃ - C₈ não substituída ou 25 substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não

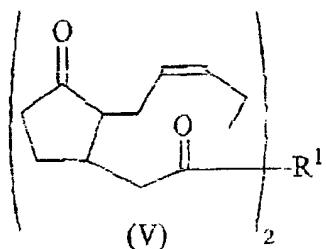
substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S; incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, 5 enantiômeros, diastereômeros, e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade atualmente preferida, R¹ no composto de fórmula IV é -O-. Em uma outra modalidade, R¹ é polióxialquíleno C₁ - C₁₂, por exemplo, polietíleno glicol representado pela estrutura -O(CH₂-CH₂-O)_m- onde m é um 10 número inteiro de 1 a 20. Ainda em uma outra modalidade, R¹ é uma fração de açúcar. Ainda em uma outra modalidade, R¹ é um ligante selecionado a partir do grupo que consiste em -NH-, -S-, -OR¹⁰, -NHR¹¹-, -SR¹²-, alquíleno C₁ - C₁₂ não substituído ou substituído, poliaminoalquíleno C₁ - C₁₂, e 15 politioalquíleno C₁ - C₁₂; onde R¹⁰, R¹¹ e R¹² são cada um dos quais independentemente alquíleno C₁ - C₁₂ não substituído ou substituído.

Em uma modalidade atualmente preferida, R² no composto de fórmula IV é oxo. Em uma modalidade atualmente preferida, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla. Em 20 uma outra modalidade preferida, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação simples. Em uma outra modalidade, cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação simples e cada um de R³, 25 R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio. Em uma outra modalidade, a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla e cada um de R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é hidrogênio.

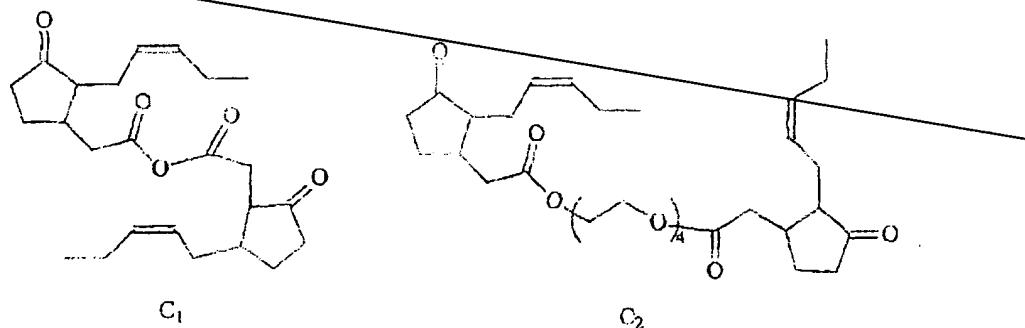
Deve ser entendido que o número de unidades de

jasmonato nos compostos oligoméricos de fórmula IV (designados pelo inteiro "p") dependerá da natureza do ligante. Por exemplo, para os ligantes bivalentes, tais como -O- ou polióxialquíleno C₁ - C₁₂, não haverão frações 5 jasmonato (isto é, p = 2), assim definindo os compostos diméricos. Exemplos dos referidos compostos diméricos de fórmula IV são representados pela estrutura de fórmula V:



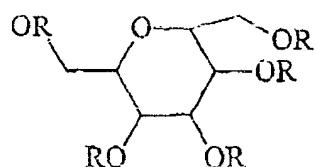
onde R¹ é como acima definido.

Exemplos específicos de compostos diméricos de 10 fórmula IV incluem, mas não são limitados aos compostos C1 e C2.



Além dos dímeros, a presente invenção adicionalmente contempla o uso de compostos oligoméricos formados ao se usar ligantes multivalentes, por exemplo,

frações de açúcar. Neste caso, o número de unidades de jasmonato no oligômero dependerá do número de campos disponíveis no ligante. Por exemplo, em uma modalidade atualmente preferida, o ligante é uma fração de açúcar que 5 comprehende 2, 3, 4, ou 5 grupos hidroxila que estão disponíveis para se ligar às unidades jasmonato. O referido conceito é exemplificado abaixo com relação aos derivados de açúcar de jasmonato, representados pela estrutura de fórmula VI:

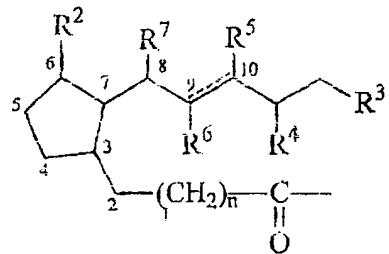


(VI)

10

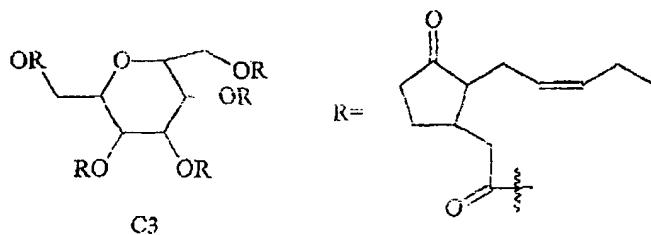
onde

R é representado pela fórmula



Onde cada um de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é como definido acima.

Os exemplos específicos dos compostos de fórmula 15 VI incluem, mas não são limitados aos compostos C3:



É aparente para aqueles versados na técnica que qualquer derivado de açúcar pode ser usado como um ligante para os compostos multiméricos de fórmula VI, por exemplo, glicose. É adicionalmente aparente para aqueles versados na 5 técnica, que as frações de açúcar nos derivados de jasmonato multiméricos não estão limitadas ao anel piranosida de fórmula VI acima. Em vez disto, os derivados com base em qualquer piranosida de açúcar ou furanóxido são também contemplados, por exemplo, aldoexose tal como aloose, 10 altrose, glicose, manose, gulose, idose, galactose, e talose; aldocetoses tais como psiocose, fructose, sorbose e tatasose; aldopentoses tais como ribose, arabinose, xilose e lixose; e semelhante. O uso de açúcares D assim como açúcares L é contemplado.

15 Ainda adicionalmente, qualquer outro ligante com base em qualquer grupo polifuncional tal como um polialcool, poliamina, ácido policarboxílico e semelhante, pode ser usado para preparar os compostos multiméricos da presente invenção.

20 Os referidos compostos podem ser preparados como sais ou encapsulados em um veículo para ajudar na solubilidade dos mesmos.

Definições Químicas

O termo "alquila C₁ - C₁₂" como usado aqui, isoladamente ou como parte de outro grupo, denota grupos lineares ou ramificados, saturados ou insaturados (por exemplo, alquenila, alquinila), o último apenas quando 5 número de átomos de carbono na cadeia alquila for superior ou igual a dois, e pode conter estruturas misturadas. Os preferidos são os grupos alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono (alquila C₁ - C₄). Exemplos de grupos alquila saturados incluem mas não são limitados a, metila, etila, n- 10 propila, isopropila, n-butila, iso-butila, sec-butila, terc-butila, amila, terc-amila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila, dodecila e semelhante. Exemplos de grupos alquenila incluem vinila, alila, butenila e semelhante. Exemplos de grupos alquinila incluem etinila, 15 propinila e semelhante. De modo similar, o termo "alquileno C₁ a C₁₂" denota radicais bivalentes de 1 a 12 carbonos.

O grupo alquila C₁ - C₁₂ pode ser não substituído, ou substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste nos termos halogênio, hidróxi, 20 alcóxi, arilóxi, alquilarilóxi, heteroarilóxi, oxo, cicloalquila, fenila, heteroarila, heterociclila, naftila, amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, dialquilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilheteroarilamino, arilheteroarilamino, acila, acilóxi, 25 nitro, carbóxi, carbamoila, carboxamida, ciano, sulfonila, sulfonilamino, sulfinila, sulfinilamino, tiol, atkiltio ariltio C₁ a C₁₀, ou grupos alquilsulfonila C₁ a C₁₀. Qualquer substituinte pode ser não substituído ou adicionalmente

substituído com qualquer um dos substituintes acima mencionados.

O termo "cicloalquila C₃ - C₈" usado aqui isoladamente ou em parte de outro grupo denota qualquer grupo insaturado ou grupo monocíclico ou policíclico insaturado (por exemplo, cicloalquenila, cicloalquinila). Exemplos não limitantes de grupos cicloalquila são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloheptila. Exemplos de grupos cicloalquenila incluem ciclopentenila, 10 cicloexenila e semelhante. O grupo cicloalquila pode ser não substituído, ou substituído com um ou mais substituintes acima definidos para alquila. De modo similar, o termo "cicloalquileno" significa uma cicloalquila bivalente, como acima definido, onde o radical cicloalquila é ligado em duas 15 posições que conectam dois grupos adicionais separados.

O termo "arila" como usado aqui, isoladamente ou como parte de outro grupo, denota um sistema de anel aromático contendo de 6 - 14 átomos de carbono. O anel arila pode ser um monocíclico, bicíclico, tricíclico e semelhante. 20 Exemplos não limitantes dos grupos arila são fenila, naftila incluindo 1-naftila e 2-naftila, e semelhante. O grupo arila pode ser não substituído ou substituído através de átomos de carbono disponíveis com um ou mais grupos definidos aqui acima para alquila.

25 O termo "heteroarila" como usado aqui, isoladamente ou como parte de outro grupo, denota um sistema heteroaromático contendo pelo menos um anel de heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio. A

heteroarila contém 5 ou mais átomos no anel. O grupo heteroarila pode ser monocíclico, bicíclico, tricíclico e semelhante. Ainda incluídos na expressão estão os anéis benzoeterocíclicos. Se o nitrogênio for um átomo de anel, a 5 presente invenção ainda contempla os N-óxidos de nitrogênio contendo as heteroarilas. Exemplos não limitantes de heteroarilas incluem tienila, benzotienila, 1-naftotienila, tianthrenila, furila, benzofurila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, 10 piridazinila, indolila, isoindolila, indazolila, purinila, isoquinolila, quinolila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbolinila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, isoxazolila e semelhante. O grupo heteroarila pode opcionalmente ser substituído através 15 de átomos disponíveis com um ou mais grupos definidos aqui acima para alquila. O grupo heteroarila pode ser não substituído ou substituído através de átomos de carbono disponíveis com um ou mais grupos definidos aqui acima para alquila.

20 O termo "anel heterocíclico" ou "heterociclicila" usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo denota anéis de cinco membros ou de oito membros que apresentam de 1 a 4 heteroátomos, tais como oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio, em particular nitrogênio, seja isoladamente ou 25 em conjunto com enxofre ou átomos de oxigênio no anel. Os referidos anéis de cinco membros a oito membros podem ser saturados, completamente insaturados ou parcialmente insaturados, com os anéis completamente saturados sendo os

preferidos. Os anéis heterocíclicos preferidos incluem piperidinila, piperidinila, pirrolidinila, pirrolinila, pirazolinila, pirazolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piranila, tiopiranila, piperazinila, 5 indolinila, diidrofuranila, tetraidrofuranila, diidrotiofenila, tetraidrotiofenila, adiidropiranila, tetraidropiranila, e semelhante. O grupo heterociclico pode ser não substituído ou substituído através de átomos de carbono disponíveis com um ou mais grupos definidos aqui 10 acima para alquila.

O termo "halogênio" ou "halo" como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a cloro, bromo, flúor e iodo.

O termo "amino" como usado aqui isoladamente ou 15 como parte de outro grupo se refere a um grupo NH₂. Os termos "alquil amino, dialquilamino, arilamino, diaril amino, heteroarilamino, dieteroarilamino" e variantes dos mesmos como usados aqui se referem a um amino substituído com um ou dois substituintes, que podem ser os mesmos ou 20 diferentes, tais como alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloeteroalquila, cicloeteroalquilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, hidróxialquila, alcóxialquila, tioalquila e semelhante. Os referidos substituintes podem ser 25 adicionalmente substituídos com qualquer um ou mais dos substituintes definidos acima para alquila. Ademais, os substituintes amino (por exemplo, NR^{9a}R^{9b}) podem juntos com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um

anel heterocíclico que pode ser qualquer um dos anéis heterocíclicos acima descritos.

O termo "hidróxi" se refere a um grupo OH. Os termos "alcóxi", "arilóxi", "arilalalcóxi" ou "heteroarilóxi" 5 como usados aqui isoladamente ou como parte de outro grupo inclui qualquer um dos grupos alquila, arila ou heteroarila acima ligados a um átomo de oxigênio. Exemplos não limitantes de um grupo alcóxi é metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, t-butóxi, e grupos similares. Um 10 exemplo de um grupo arilóxi é fenilóxi (fenóxi). Os grupos alcóxi, arilóxi, arilalquilóxi ou heteroarilóxi podem ser não substituídos ou substituídos com qualquer um dos substituintes acima definidos para alquila.

O termo "carbóxi" como usado aqui isoladamente ou 15 como parte de outro grupo se refere a um grupo COO, e adicionalmente engloba os sais carboxilato do mesmo de fórmula COOM onde M é um íon de metal. O termo "íon de metal" se refere a íons de metal alcalino tais como sódio, potássio, ou lítio e íons de metal alcalino terroso tais 20 como magnésio e cálcio, assim como zinco e alumínio.

O termo "acila" engloba grupos tais como formila, acetila, propionila, butirila, pentanoila, pivaloila, hexanoila, heptanoila, octanoila, nonanoila, decanoila, undecanoila, dodecanoila, benzoila e semelhante. Os grupos 25 acila preferidos são acetila e benzoila.

O termo "tio" como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a um grupo SH. Os termos "alquiltio", "ariltilio", ou "arilalquiltio", como usados aqui

isoladamente ou como parte de outro grupo se referem a qualquer um do grupo de alquila, arilalquila ou arila ligado a um átomo de enxofre.

O termo "sulfonila" como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a $-S(O)_2-$. O termo "sulfonilamino" como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a $-S(O)_2-NH$. O termo "sulfinila" se refere a $-S(O)-$. O termo "sulfinilamino" como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a $-S(O)-NH$. O termo "oxo" como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a $-O-$. O termo "ciano" como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a um grupo CN. O termo "nitro" como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a um grupo NO_2 .

O termo "polióxialquíleno $C_1 - C_{12}$ " como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a duas ou mais unidades de óxialquíleno $C_1 - C_{12}$ (isto é, uma fração alquíleno $C_1 - C_{12}$ como definida acima ligada a um oxigênio), por exemplo, um composto representado pela estrutura $-O[(CH_2)_pO]_m-$ onde m é um número inteiro de 1 a 20 e p é um número inteiro de 1 a 12. Um exemplo de um grupo polióxialquíleno $C_1 - C_{12}$ é o polietíleno glicol representado pela estrutura $-O(CH_2-CH_2-O)_m$.

De modo similar, o termo "poliamino $C_1 - C_{12}$ " como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a duas ou mais unidades de amino alquíleno $C_1 - C_{12}$ (isto é, uma fração alquíleno $C_1 - C_{12}$ como definido acima ligado a um NH), por exemplo, um composto representado pela

estrutura $-\text{NH}[(\text{CH}_2)_p\text{NH}]_m-$ onde m é um número inteiro de 1 a 20 e p é um número inteiro de 1 a 12. Um exemplo de um grupo poliamino alquíleno $C_1 - C_{12}$ é polietilenodiamina representado pela estrutura $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH})_m$.

5 De modo similar, o termo "politio alquíleno $C_1 - C_{12}$ " como usado aqui isoladamente ou como parte de outro grupo se refere a duas ou mais unidades de tio alquíleno $C_1 - C_{12}$ (isto é, uma fração alquíleno $C_1 - C_{12}$ como definido acima ligado a um enxofre), por exemplo, um composto representado 10 pela estrutura $-\text{S}[(\text{CH}_2)_p\text{S}]_m-$ onde m é um número inteiro de 1 a 20 e p é um número inteiro de 1 a 12. Um exemplo de um grupo politio alquíleno C_1-C_{12} é representado pela estrutura $-\text{S}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S})_m$.

Os termos "aminoácidos naturais e não naturais" (a-15 aminoácido) se refere tanto aos aminoácidos de ocorrência natural como aos outros aminoácidos não naturais incluindo tanto as formas oticamente ativas (D e L) assim como os derivados racêmicos dos mesmos. Como contemplado aqui, os aminoácidos são conjugados em derivados de jasmonato ao se 20 formar uma ligação amida entre o grupo carboxila do jasmonato e o grupo amino do aminoácido. Os aminoácidos de ocorrência natural são glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, metionina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptofano, cisteina, prolina, histidina, ácido aspártico, 25 asparagina, ácido glutâmico, glutamina, ácido γ -carboxiglutâmico, arginina, ornitina e lisina. Exemplos de aminoácidos não naturais incluem N-metil-alanina, ácido α -aminoisobutírico, ácido α -aminobutírico, ácido γ -

aminobutírico, citrulina, N-metil-glicina, ácido N-metil-glutâmico, homocitrulina, homoprolina, homoserina, hidróxiprolina, norleucina, 4-aminofenilalanina, estatina, hidróxilisina, quinurenina, 3-(2'-naftil)alanina, 3-(1'-naftil)alanina, metionina sulfona, (t-butil)alanina, (t-butil)glicina, 4-hidróxifenilglicina, aminoalanina, fenilglicina, vinilalanina, propargil-glicina, 1,2,4-triazolo-3-alanina, tironina, 6-hidróxitriptofano, 5-hidróxitriptofano, 3-hidróxiquinurenina, 3-aminotirosina, trifluorometil-alanina, 2-tienilalanina, (2-(4-piridil)etil)cisteina, 3,4-dimetóxi-fenilalanina, 3-(2'-tiazolil)alanina, ácido ibotênico, ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico, ácido quisqualico, 3-(trifluorometilfenil)alanina, (cicloexil)glicina, tioistidina, 3-metóxitirosina, elastatinal, norleucina, norvalina, aloisoleucina, homoarginina, tioprolina, deidroprolina, hidróxiprolina, homoprolina, ácido α -amino-n-butírico, cicloexilalanina, ácido 2-amino-3-fenilbutírico, β -2- e 3-tienilalanina, (β -2- e 3-furanilalanina, β -2-, 3- e 4-piridilalanina, β -(benzotienil-2- e 3-il)alanina, β -(1- e 2-naftil)alanina, derivados O-alquilados de serina, treonina ou tirosina, cisteina S-alquilada, homocisteina S-alquilada, O-sulfato, O-fosfato e ésteres O-carboxilato de tirosina, 3-(sulfo)tirosina, 3-(carbóxi)tirosina, 3-(fosfo)tirosina, o éster de ácido 4-metano sulfônico de tirosina, éster de ácido 4-metano fosfônico de tirosina, 3,5-diiodotirosina, 3-nitrotirosina, ε -alquil lisina, e δ -alquil ornitina.

Dois ou mais dos aminoácidos acima mencionados podem ser ligados por meio de ligações amida para formar peptídeos de diversos comprimentos. Peptídeos compreendendo dois ou mais aminoácidos não naturais podem também ser 5 incorporados nos derivados de jasmonato da presente invenção.

Todos os estéreo-isômeros dos compostos da presente invenção são contemplados, seja em mistura ou na forma pura ou substancialmente pura.

Os compostos da presente invenção podem ser dotados de centros assimétricos em qualquer um dos átomos. Conseqüentemente, os compostos podem existir nas formas enantioméricas ou diastereoméricas ou em misturas dos mesmos. A presente invenção contempla quaisquer racematos (isto é, 10 misturas contendo quantidades iguais de cada enantiômero), misturas enantiomericamente enriquecidas (isto é, misturas enriquecidas para um enantiômero), enantiômeros puros ou diastereômeros, ou quaisquer misturas dos mesmos. Os centros quirais podem ser designados como R ou S ou R,S ou 15 d,D, 1,L ou d,l, D,L. Os compostos compreendendo resíduos de aminoácidos incluem os resíduos de D-aminoácidos, L-aminoácidos, ou derivados racêmicos de aminoácidos. Adicionalmente, diversos dos compostos da presente 20 invenção contêm uma ou mais ligações duplas. A presente invenção pretende englobar todos os isômeros estruturais e geométricos incluindo os isômeros cis, trans, E e Z, independentemente em cada ocorrência.

Um ou mais dos compostos da presente invenção,

podem ser presentes como sais. O termo "sal" engloba tanto os sais de adição ácida como os básicos, incluindo, mas não são limitados a, sais carboxilato ou sais com nitrogênio aminas, e incluem os sais formados com os anions orgânicos e inorgânicos e os cátions abaixo discutidos.

5 Adicionalmente, o termo inclui os sais que formam as reações ácidas base padrão com os grupos básicos (tais como os grupos amino) e os ácidos orgânicos ou inorgânicos. Os referidos ácidos incluem o ácido hidroclórico, hidrofluórico, trifluoroacético, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamóico, mucico, D-glutâmico, D-canfórico, glutárico, ftálico, tartárico, laurico, esteárico, salicílico, metanosulfônico, benzenosulfônico,

10 15 sórbico, pícrico, benzóico, cinâmico, e semelhante.

O termo "cátion orgânico ou inorgânico" se refere a contra-ions pra o anion carboxilato do sal carboxilato. Os contra-ions são escolhidos a partir dos metais alcalinos e dos metais alcalinos terrosos, (tais como lítio, sódio, potássio, bário, alumínio e cálcio); amônia e mono-, di- e tri-alquil aminas tais como trimetilamina, cicloexilamina; e os cátions orgânicos, tais como dibenzilamonio, benzilamonio, 2-hidróxietilamonio, bis(2-hidróxietil)amonio, feniletilbenzilamonio, dibenziletienodiamonio, e cátions similares. Ver, por exemplo, "Pharmaceutical Salts", Berge et al, J. Farm. Sci., 66:1 - 19 (1977), o qual se encontra aqui incorporada por referência. Outros cátions englobados pelo termo acima incluem a forma protonada de procaina, quinina e

N-metilglucosamina, e as formas protonadas dos aminoácidos básicos tais como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina e arginina. Ademais qualquer forma, zwitterônica dos presentes compostos formados por um ácido carboxílico e um grupo amino são também contemplados.

A presente invenção inclui ainda solvatos dos compostos I, II, III, IV e V e os sais dos mesmos. "Solvato" significa uma associação física do composto da presente invenção com uma ou mais moléculas de solvente. A referida associação física envolve variar os graus de ligação iônica e covalente, incluindo a ligação de hidrogênio. Em determinados casos o solvato será capaz de isolamento. "Solvato" engloba tanto os solvatos de solução de fase como os solvatos isoláveis. Exemplos não limitantes de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos e semelhante. "Hidrato" é um solvato onde o solvente é uma molécula de água.

A presente invenção ainda inclui polimorfos dos compostos I, II, III, IV e V e os sais dos mesmos. O termo "polimorfo" se refere a um estado cristalino particular de uma substância, que pode ser caracterizada por propriedades físicas particulares tais como difração de raio-x, espectro de IR, ponto de fusão e semelhante.

Uso Terapêutico

Como descrito aqui, os compostos da presente invenção são potentes agentes citotóxicos que são capazes de inibir a proliferação de células cancerosas em uma grande variedade de células cancerosas. A presente invenção assim proporciona métodos potentes de quimioprevenção e tratamento

de câncer que não foram anteriormente descritos.

Assim, em um aspecto, a presente invenção adicionalmente proporciona um método para inibir a proliferação de células cancerosas com uma quantidade 5 terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, como descrito aqui. Preferivelmente, o composto é um ou mais dos compostos representados pela estrutura A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, C1, C2 e C3. Em algumas modalidades, o composto é administrado em uma composição farmacêutica.

10 Ademais, a presente invenção proporciona um método de tratamento de câncer em um indivíduo, ao se administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da presente invenção, como aqui descrito. Preferivelmente, o composto é um ou mais dos compostos 15 representados pela estrutura A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, C1, C2 e C3. Em algumas modalidades, o composto é administrado em uma composição farmacêutica. Em uma modalidade, o indivíduo é um mamífero, preferivelmente um ser humano. Entretanto, a presente invenção ainda contempla 20 o uso dos compostos da presente invenção para seres não humanos, por exemplo, na medicina veterinária.

Ademais, a presente invenção se refere ao uso do composto de fórmula I, IIA, IIB, III, IV, V ou VI de acordo com a presente invenção de um medicamento útil para o 25 tratamento de câncer.

É ainda entendido que sempre que os termos "tratamento ou inibição de uma doença ou desordem proliferativa de células malignas", "tratar ou inibir um

câncer não sólido", "tratar ou inibir um tumor" são usados aqui na descrição e nas reivindicações, pretendem englobar a formação do tumor, tumores primários, progressão tumoral ou metástase tumoral.

5 O termo "inibição ou proliferação" em relação às células cancerosas, no contexto da presente invenção se refere à diminuição em pelo menos um dos a seguir: número de células (em virtude de morte celular que pode ser necrótica, apoptótica ou qualquer outro tipo de morte celular ou combinações dos mesmos) em comparação ao controle; redução nos coeficientes de desenvolvimento de células, isto é, o número total de células pode aumentar, mas em um nível mais baixo ou em um coeficiente mais baixo do que o aumento no controle; redução na invasividade das células (conforme determinado, por exemplo, pelo teste de Agar mole) em comparação ao controle, mesmo se o número total dos mesmos não tiver mudado; progressão a partir de um tipo celular menos diferenciado a tipos de células mais diferenciadas; uma desaceleração na transformação neoplásica; ou alternativamente a redução da progressão das células cancerosas a partir de um estágio para o outro.

 O termo "tratamento do câncer" no contexto da presente invenção inclui pelo menos um dos a seguir: uma redução no coeficiente de desenvolvimento do câncer (isto é, o câncer ainda cresce, mas em um coeficiente mais lento), cessação do desenvolvimento do câncer, isto é, estase do desenvolvimento tumoral, e, em casos preferidos, o tumor diminui ou é reduzido de tamanho. O termo ainda inclui

redução no número de metástases, redução no número de novas metástases formadas, redução da progressão de câncer a partir de um estágio para o outro e a redução em angiogênese induzida por câncer. Em casos mais preferidos, o tumor é 5 totalmente eliminado. Adicionalmente incluído neste termo está o alongamento do período de sobrevivência do indivíduo em tratamento, alongamento do tempo de progressão da doença, regressão do tumor, e semelhante. Este termo ainda engloba a prevenção para as situações profiláticas ou para aqueles 10 indivíduos que são susceptíveis a contrair tumor. A administração dos compostos da presente invenção reduzirá a probabilidade do indivíduo de contrair a doença. Em situações preferidas, o indivíduo à quem o composto é administrado não contrai a doença.

15 Como usado aqui, o termo "administração" se refere a trazer em contato com o composto da presente invenção. Administração pode ser realizada a células ou culturas de tecidos, ou aos organismos vivos, por exemplo, humanos.

Um tratamento "terapêutico" é um tratamento 20 administrado a um indivíduo que exibe sinais de patologia com o objetivo de diminuir ou eliminar os referidos sinais. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da presente invenção é a quantidade do composto que é suficiente para proporcionar um efeito benéfico ao indivíduo 25 ao qual o composto é administrado.

Os cânceres podem ser classificados de duas maneiras: pelo tipo do tecido no qual o câncer se originou (tipo histológico) e pelo campo primário, ou o local no

corpo onde o câncer primeiro se desenvolveu. O padrão internacional para a classificação e nomenclatura de histologias é a classificação Internacional das Doenças para Oncologia, Terceira Edição.

5 Sob o ponto de vista histológico, há centenas de diferentes cânceres, que são agrupados em cinco grandes categorias: carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, e linfoma. Ademais, há também alguns cânceres de tipos misturados.

10 O carcinoma se refere a um neoplasma maligno de origem epitelial ou câncer do revestimento interno ou externo do corpo. Carcinomas, malignidades de tecido epitelial, se referem de 80 % a 90% de todos os casos de câncer. O tecido epitelial é encontrado em todo o corpo.
15 Está presente na pele, assim como recobrindo e revestindo os órgãos e passagens internas, tais como o trato gastrointestinal.

Os carcinomas são divididos em dois grandes subtipos: adenocarcinoma, que se desenvolve em um órgão ou 20 glândula, e carcinoma de célula escamosa, que se origina no epitélio escamoso. A maioria dos carcinomas afeta órgãos ou glândulas capazes de secreção, tais como a mama, que produzem leite, ou os pulmões, que secretam muco, ou cólon ou próstata ou bexiga.

25 Os adenocarcinomas em geral ocorrem nas membranas mucosas e são primeiro vistos como uma mucosa branca em forma de placa espessada. Os mesmos com freqüência se espalham com facilidade através do tecido mole onde os

mesmos ocorrem, os carcinomas de células escamosas ocorrem em muitas áreas do corpo.

Os sarcomas se referem a câncer que se originam nos tecidos de suporte e conectivo tais como ossos, tendões, 5 cartilagens, músculo e gordura. Em geral ocorrem em adultos jovens, o sarcoma mais comum com freqüência se desenvolve como uma massa dolorosa no osso. Os tumores de sarcoma em geral se assemelham ao tecido no qual os mesmos se desenvolvem.

10 Exemplos de sarcoma são: Osteosarcoma ou sarcoma osteogênico (osso); Condrosarcoma (cartilagem); Leiomiosarcoma (musculatura lisa); Rabdomiosarcoma (musculatura esquelética); sarcoma Mesotelial or mesotelioma (revestimento membranoso das cavidades do corpo);
15 Fibrosarcoma (tecido fibroso); Angiosarcoma ou hemangioendotelioma (vasos sanguíneos); Liposarcoma (tecido adiposo); Glioma ou astrocitoma (tecido conectivo neurogênico encontrado no cérebro); Mixosarcoma (tecido conectivo embriônico primitivo); Mesenquimal ou tumor 20 mesodermal misturado (tipos de tecido conectivo misturados).

Mieloma é câncer que se origina nas células plasmáticas da medula óssea. As células plasmáticas produzem algumas proteínas encontradas no sangue.

Leucemias ("tumores não sólidos" ou "cânceres de sangue") são cânceres da medula óssea (o campo de produção de células sanguíneas). A doença é com freqüência associada com a superprodução de células brancas sanguíneas imaturas. A leucemia também afeta as células vermelhas e pode ocasionar

pobre coagulação sanguínea e fadiga em consequência de anemia. Exemplos de leucemia incluem: mielogenosas ou leucemia granulocítica (malignidade do mielóide e série de células sanguíneas brancas granulocíticas); Leucemia 5 linfática, linfocítica, ou linfoblástica (malignidade da série de células sanguíneas vermelhas linfóides e linfocíticas); Policitemia vera ou eritremia (malignidade dos diversos produtos das células vermelhas, mas com predominância de células vermelhas).

Os linfomas se desenvolvem nas glândulas ou nos 10 nodos do sistema linfático, uma rede de vasos, nodos e órgãos (especificamente o baço, as amídalas e o timo) que purifica os fluidos corporais e produzem células sanguíneas brancas que lutam contra infecção, ou linfócitos. Diferente 15 das leucemias, que são algumas vezes chamadas de "tumores não sólidos", os linfomas são "cânceres sólidos". Os linfomas podem ainda ocorrer em órgãos específicos tais como o estomago, a mama ou o cérebro. Os referidos linfomas são referidos como linfomas extranodais. Os linfomas são 20 subclassificados em duas categorias: Linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin. A presença de células Reed-Sternberg no linfoma de Hodgkin distingue diagnosticamente o linfoma de Hodgkin do linfoma de Não-Hodgkin.

Os cânceres de tipo misto contêm diversos tipos de 25 células. Os tipos de componentes podem se inserir em uma categoria ou em diferentes categorias. Alguns exemplos são: carcinoma adenoescamoso; tumor mesodermal misto; carcinosarcoma; teratocarcinoma.

Como usado aqui, o termo "câncer" inclui as categorias acima de carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma e tumores de tipo misto. Em particular, o termo câncer inclui: desordens linfoproliferativas, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer cervical, câncer do endométrico, câncer ósseo, câncer de fígado, câncer de estômago, câncer de colon, câncer do pâncreas, câncer da tireóide, câncer de cabeça e pescoço, câncer do sistema nervoso central, câncer do sistema nervoso periférico, câncer de pele, câncer de rim, assim como as metástases de todos os acima. Mais particularmente, como usado aqui, o termo pode se referir a: carcinoma hepatocelular, hepatoma, hepatoblastoma, rabdomiosarcoma, carcinoma esofágico, caracinaoma de tireóide, ganglioblastoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condro sarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, Tumor de Ewing, leimiosarcoma, rabdoteliosarcoma, carcinoma invasivo de duto, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma (bem diferenciada, moderadamente diferenciada, pobremente diferenciada, ou indiferenciada), carcinoma de célula renal, hipernefroma, adenocarcinoma hipernefróide, carcinoma de duto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, tumor testicular, carcinoma pulmonar incluindo carcinoma pulmonar de células pulmonares pequenas, não pequenas e de células grandes, carcinoma de bexiga, glioma, astrocioma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma,

neuroblastoma, carcinoma de colon, carcinoma retal, malignidades hematopoéticas incluindo todos os tipos de leucemia e linfomas incluindo: leucemia mielogênica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, 5 leucemia mielogênica crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia de célula tronco, mieloma múltiplo, linfoma mielóide, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin.

Preferivelmente, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de mama, 10 câncer de pele, câncer de colon, câncer de pulmão, câncer de pâncreas, linfoma, mieloma, leucemia, câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, câncer de estômago, câncer de ovário, câncer ósseo, câncer de fígado ou câncer de tireóide. De modo mais preferido, o câncer é selecionado a 15 partir de leucemia, incluindo leucemia linfooblástica, carcinoma de pulmão, melanoma, câncer de rim, câncer de estômago, e câncer de colon.

Em outra modalidade do uso de preparação de um medicamento, o medicamento adicionalmente compreende pelo 20 menos um agente quimioterapêutico ativo diferente dos compostos da presente invenção. Em uma modalidade, os compostos da presente invenção podem ser administrados junto com pelo menos uma droga quimioterapêutica tradicional que seja eficaz no tratamento de um câncer particular. A 25 administração pode ser junta (seja combinada em uma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas) ou seqüencial. Se proporcionado seqüencialmente, o derivado de jasmonato pode ser administrado antes ou após o tratamento com o(s)

agente(s) quimioterapêutico(s) adicional. A combinação de um composto da presente invenção e de uma droga tradicional pode permitir a administração de uma dosagem inferior da droga tradicional, e assim os efeitos colaterais 5 experimentados pelo indivíduo podem ser significativamente menores, embora um efeito quimioterapêutico suficiente seja, entretanto alcançado.

Composições Farmacêuticas

Embora os derivados de jasmonato heterocíclicos da 10 presente invenção possam ser administrados isoladamente, é contemplado que os referidos compostos serão administrados em uma composição farmacêutica contendo o derivado de jasmonato junto com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

15 Preferivelmente, na composição farmacêutica o ingrediente ativo é dissolvido em qualquer veículo líquido aceitável (por exemplo, ácidos graxos, óleos para formar, por exemplo, uma micela ou um lipossomo). Veículo líquido inclui, por exemplo, fosfolipídeos (por exemplo, lecitina).

20 Ademais, de acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, a composição adicionalmente compreende pelo menos um outro agente quimioterapêutico.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser formuladas para administração por uma variedade de 25 vias incluindo oral, retal, transdérmica, parenteral, (subcutânea, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, e intramuscular), tópica, intranasal, por meio de supositório ou via diálise. As referidas composições são

preparadas de modo bem conhecido na técnica farmacêutica e compreende como um ingrediente ativo pelo menos um composto da presente invenção como descrito aqui acima, e um excipiente ou um veículo farmaceuticamente aceitável. O 5 termo "farmaceuticamente aceitável" significa aprovado por uma agencia regulatória Federal ou do Estado ou relacionado na farmacopéia U. S. ou outra farmacopéia em geral reconhecida para uso em animais e mais particularmente em seres humanos.

10 Durante a preparação das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, o ingrediente ativo é em geral misturado com um veículo ou excipiente, quer pode ser um material sólido, semi-sólido, ou líquido. As composições podem ser na forma de tabletes, pílulas, cápsulas, grânulos, 15 pós, pastilhas, saches, comprimidos, elixires, suspensões, dispersões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), ungüentos contendo, por exemplo, cerca de 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina macias ou rígidas, supositórios, soluções 20 injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Os veículos podem ser qualquer daqueles convencionalmente usados e são limitados apenas por considerações físico-químicas, tais como a solubilidade e falta de reatividade com o composto da presente invenção, e 25 pela via de administração. A escolha do veículo será determinada pelo método particular usado para administrar a composição farmacêutica. Alguns exemplos adequados de veículos incluem lactose, glicose, dextrose, sucrose,

sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água e metilcelulose. Outros veículos farmacêuticos podem 5 ser líquidos estéreis, tais como água, alcoóis (por exemplo, etanol) e veículos lipídicos tais como óleos, (incluindo aqueles de origem de petróleo, animal, vegetal ou sintética, tal como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e semelhante), fosfolipídeos (por exemplo, 10 lecitina), polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos. A água é o veículo preferido quando a composição farmacêutica é administrada intravenosamente. Soluções salinas e dextrose aquosa e soluções de glicerol podem também ser empregadas como 15 veículos líquidos, em particular para as soluções injetáveis.

As formulações podem adicionalmente incluir agentes lubrificantes tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes umectantes, anti-oxidantes, tensoativos, emulsificantes e de suspensão; 20 agentes conservantes tais como metil- e propilhidroxibenzoatos; agentes adoçantes; agentes aromatizantes, colorantes, agentes de tamponamento (por exemplo, acetatos, citratos ou fosfatos), agentes desintegrantes, agentes umectantes, agentes antibacterianos, 25 agentes antioxidantes (por exemplo, ácido ascórbico ou bisulfito de sódio), agentes quelantes (por exemplo, ácido etileno diamina tetra acético), e agentes para o ajuste da tonicidade tais como cloreto de sódio. Os ácidos graxos podem também ser

incluídos.

Para a preparação das composições sólidas tais como tabletes, o principal ingrediente ativo é misturado com um excipiente farmacêutico de um composto da presente invenção.

5 Quando se refere às referidas composições de pré-formulação como homogêneas, se quer dizer que o ingrediente ativo é disperso uniformemente através da composição de modo que a composição pode ser prontamente subdividida em formas de dosagem igualmente eficazes tais como tabletes, pílulas e
10 cápsulas. A referida pré-formulação sólida é então subdividida em formas de unidade de dosagem do tipo acima descrito contendo, por exemplo, de 0,1 mg a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção.

Qualquer método pode ser usado para preparar as
15 composições farmacêuticas. Formas de dosagem sólidas podem ser preparadas por meio de granulação úmida, granulação seca, compressão direta e semelhante.

As formas de dosagem sólidas da presente invenção podem ser revestidas ou de outro modo compostas para
20 proporcionar formas de dosagem que proporcionem a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o tablete ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um componente de dosagem externa, o último sendo na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por
25 uma camada entérica, que funciona para resistir à desintegração no estomago e permitir que o componente interno passe intacto para dentro do duodeno ou para ser de liberação retardada. Uma variedade de materiais pode ser usada para as

camadas entéricas ou revestimentos, os referidos materiais incluindo uma série de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos, como os referidos materiais tais como goma laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

5 As formas líquidas nas quais as composições da presente invenção podem ser incorporadas, para administração por via oral ou por injeção incluem soluções aquosas, soluções alcoólicas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com
10 óleos edíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco, ou óleo de amendoim, assim como elixires e veículos farmacêuticos similares.

As composições para inalação ou isolamento incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos
15 farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis tais como os descritos acima. Preferivelmente, as composições são administradas por via oral ou nasal respiratória para o efeito local ou sistêmico.
20 As composições preferivelmente os solventes farmaceuticamente aceitável podem ser nebulizados pelo uso de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente a partir do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser fixado a uma máscara facial, ou maquina
25 de respiração de pressão positiva intermitente. As composições de solução, suspensão ou de pó podem ser administradas, preferivelmente por via oral ou via nasal, a partir de dispositivos que enviam a formulação em um modo

apropriado.

Outra formulação empregada nos métodos da presente invenção emprega os dispositivos de envio transdérmicos ("adesivos"). Os referidos adesivos transdérmicos podem ser 5 usados para proporcionar infusão contínua ou descontínua dos compostos da presente invenção em quantidades controladas. A construção e o uso de adesivos transdérmicos para o envio de agentes farmacêuticos é bem conhecido na técnica.

Ainda em uma outra modalidade, a composição é 10 preparada para a administração tópica, por exemplo, como um ungüento, um gel, uma gota ou um creme. Para a administração tópica das superfícies corporais usando, por exemplo, cremes, géis, gotas, ungüentos e semelhante, os compostos da presente invenção podem ser preparados e aplicados em um 15 diluente fisiologicamente aceitável com ou sem um veículo farmacêutico. A presente invenção pode ser usada topicamente ou transdermicamente para tratar câncer, por exemplo, melanoma. Adjuvantes para formas de base de gel ou tópica podem incluir, por exemplo, carbóximetilcelulose de sódio, 20 poliacrilatos, polímeros de bloco de polióxietileno-polióxipropileno, polietileno glicol e alcoóis de cera de madeira.

As formulações alternativas incluem sprays nasais, formulações de lipossomos, formulações de liberação lenta, 25 formulações de liberação controlada e semelhante, como são bem conhecidas na técnica.

As composições são preferivelmente formuladas em uma forma de dosagem unitária. O termo "forma de dosagem

"unitária" se refere as unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada do material ativo calculado para produzir o 5 efeito terapêutico desejado, em associação com o excipiente farmaceuticamente adequado.

Na preparação de uma formulação, pode ser necessário se triturar o ingrediente ativo para proporcionar o tamanho de partícula apropriado antes de combinar com 10 outros ingredientes ativos. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, o mesmo é ordinariamente triturado a um tamanho de partícula inferior a malha 200. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula é normalmente ajustado ao se triturar 15 para proporcionar uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de malha 40.

Pode ser desejável se administrar a composição farmacêutica da presente invenção localmente a uma área em necessidade de tratamento; isto pode ser alcançado, por 20 exemplo, por e não como limitação, infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, em conjunto com um curativo de lesão após cirurgia, por injeção, por meio de um cateter, por meio de um supositório, ou por meio de um implante, o referido implante sendo de material poroso, não 25 poroso ou gelatinoso. De acordo com algumas modalidades preferidas, a administração pode ser por injeção direta, por exemplo, por meio de uma seringa, no campo de um tumor ou tecido neoplásico ou pré-neoplásico.

Os compostos podem ainda ser administrados por qualquer via conveniente, por exemplo, por infusão ou bolus de injeção, por absorção através de revestimentos epiteliais (por exemplo, mucosa oral, mucosa retal e intestinal, etc.) 5 e pode ser administrado com outros agentes terapeuticamente ativos. É preferido que a administração seja localizada, mas pode também ser sistêmica. Ademais, pode ser desejável se introduzir as composições farmacêuticas da presente invenção dentro do sistema nervoso central por qualquer via adequada, 10 incluindo intraventricular e injeção intratraqueal; injeção intraventricular pode ser facilitada por um cateter intraventricular, por exemplo, fixado a um reservatório. A administração pulmonar pode também ser empregada, por exemplo, pelo uso de um inalador ou nebulizador, e 15 formulação com um agente de aerossolização.

Um composto da presente invenção pode ser enviado em um sistema de liberação imediata ou em um sistema de liberação controlada. Em uma modalidade, uma bomba de infusão pode ser usada para administrar o composto da 20 presente invenção, tal como uma que é usada para o envio de quimioterápicos a órgãos específicos ou tumores (ver, Buchwald et al., 1980, *Surgery* 88: 507; Saudek et al., 1989, *N. Engl. J. Med.* 321: 574). Em uma outra modalidade preferida, o composto da presente invenção é administrado em 25 combinação com um implante polimérico biodegradável, biocompatível, que libera o composto sobre um período de tempo controlado em um campo selecionado. Exemplos de materiais poliméricos preferidos incluem polianidridos,

poliortoésteres, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, acetato de polietileno vinil, copolímeros e misturas dos mesmos (Ver, Medical applications of controlled release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Fla.).

5 Em ainda uma outra modalidade, o sistema de liberação controlada pode ser disposto nas proximidades do alvo terapêutico, assim necessitando de apenas uma fração da dose sistêmica.

Adicionalmente, em tempos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas para administração parenteral (subcutânea, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intraperitoneal, ou injeção intramuscular), e pode incluir soluções de injeção estéreis isotônicas, aquosas e não aquosas, que podem conter anti-oxidantes, tampões, bacteriostatos, e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que incluem agentes de suspensão, solubilizantes, agentes espessantes, estabilizantes e conservantes. Óleos tais como de petróleo, animal, vegetal, ou sintéticos e sabões tais como metal alcalino graxo, amônia, e sais de trietanolamina, e detergentes adequados podem também ser usados para a administração parenteral. As formulações acima podem ainda ser usadas para a injeção intratumoral direta. Ademais, de modo a minimizar ou eliminar a irritação no campo de injeção, as composições podem conter um ou mais tensoativos não iônicos. Os tensoativos adequados incluem ésteres de ácido graxo de polietileno sorbitano, tais como monooleato

de sorbitano e os adutos de alto peso molecular de óxido de etileno com base hidrófoba, formados pela condensação do óxido de propileno com propileno glicol.

As formulações parenterais podem ser apresentadas 5 em recipientes de dose única ou de múltiplas doses selados, tais como ampolas ou frascos, e podem ser armazenados em uma condição congelada-seca (lioofilizada) que necessite apenas de adição de um veículo líquido estéril, por exemplo, água, para injeções, imediatamente antes do uso. As soluções e 10 suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos, e tabletas dos tipos anteriormente descritos e conhecidos na técnica.

Alternativamente, os derivados de jasmonato da presente invenção podem ser usados em hemodiálise tal como 15 leucoforese e outros métodos relacionados, por exemplo, sangue é retirado do paciente por uma variedade de métodos tal como por diálise através de uma membrana de coluna / fibra oca, cartucho, etc., é tratado com os derivados de jasmonato ex vivo, e retornado ao paciente em seguida do 20 tratamento. Os referidos métodos de tratamento são bem conhecidos e descritos na técnica. Ver, por exemplo, Kolho et al. (J. Med. Virol. 1993, 40(4): 318-21); Ting et al. (Transplantation, 1978, 25(1): 31-3); os conteúdos do qual se encontram aqui incorporados por referência em sua 25 totalidade.

A quantidade de um composto da presente invenção que será eficaz no tratamento de uma desordem ou condição particular, incluindo câncer, dependerá da natureza da

desordem ou condição, e pode ser determinado por técnicas clínicas padrão. Ademais, os testes in vitro podem ser opcionalmente empregados para ajudar a identificar as faixas de dosagens ótimas. A dose precisa a ser empregada na formulação dependerá também da vida de administração, e da gravidade da desordem ou doença, e deve ser decidida de acordo com o julgamento do médico e de cada circunstância do paciente. Uma dosagem preferida estaria dentro da faixa de 0,01 mg/kg - 1000 mg/kg de peso corporal, e de forma preferida de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg e ainda preferivelmente, 1 mg/kg a 10 mg/kg. As doses eficazes podem ser extrapoladas a partir das curvas de resposta de dose derivadas nos testes ou sistemas de modelo animal ou in vitro.

Uma composição farmacêutica atualmente preferida para uso na presente invenção inclui pelo menos um derivado de jasmonato, um álcool (por exemplo, etanol), um fosfolipideo (por exemplo, lecitina), um anti-oxidante (por exemplo, Ascorbil - Palmitato), propileno glicol; e alfa tocopheril polietileno glicol. Em uma modalidade prefrida, a composição compreende:

De cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 50 µg/mL de um ingrediente ativo de jasmonato, preferivelmente cerca de 5 µg/mL;

De cerca de 1 µg/mL a cerca de 100 µg/mL de etanol, preferivelmente cerca de 20 µg/mL;

De cerca de 1 µg/mL a cerca de 100 µg/mL de propileno glicol, preferivelmente cerca de 20 µg/mL;

De cerca de 1 µg/mL a cerca de 100 µg/mL de

lecitina, preferivelmente cerca de 20 µg/mL;

De cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 20 µg/mL de palmitato de ascorbil, preferivelmente cerca de 1 mg/mL; cerca de 2 mg/mL, cerca de 5 mg/mL ou cerca de 10 mg/mL; e

5 De cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 20 mg/mL de alfa tocoferil polietileno glicol, preferivelmente cerca de 0,4 mg/mL ou 1 mg/mL.

Os exemplos a seguir são apresentados de modo a ilustrar mais amplamente determinadas modalidades da 10 presente invenção. Os mesmos não devem de modo algum, entretanto, ser construídos como limitantes do âmbito da presente invenção. Aqueles versados na técnica podem prontamente perceber muitas variações e modificações nos princípios descritos aqui sem se desviar do âmbito da 15 presente invenção.

EXEMPLOS

MATERIAIS E MÉTODOS

Teste de Citotoxicidade Usado nos Exemplos

A medição da redução do número de células vivas 20 foi determinada por CellTiter 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (XTT Cell Proliferation Kit assay (Biological industries, Beit-Haemek, Israel)). Com a conclusão de um determinado experimento, MTS (um composto tetrazólio) a 333 µg/mL + metosulfato de fenazina (a 25 µM) 25 foi adicionado a cada cavidade de uma placa de 96 cavidades por 1 hora a 37°C. Isto permitiu o desenvolvimento de uma reação de cor na qual a desidrogenase reduz o MTS nas células metabolicamente ativas. O produto de formazan de MTS

solúvel foi medido a um comprimento de onda de 490 nm usando uma leitora CERES 900 HDI ELISA (Bio-Tek Instruments, Inc, Highland Park, VT).

O percentual de densidade ótica é diretamente proporcional ao número de células vivas na cultura. A citotoxicidade (%) foi calculada do modo a seguir: [(OD de células de controle - OD de células tratadas com droga) / (OD de células de controle)] x 100.

EXEMPLO 1: Citotoxicidade dos derivados de jasmonato
10 A1 - A6, B1 e B2 em direção às células de leucemia

A citotoxicidade dos derivados de jasmonato A1 - A6, B1 e B2 foi comparada àquela dos estudos anteriores com jasmonato, jasmonato de metila (MJ). A citotoxicidade de cada composto foi determinada em linhagem celular de leucemia 15 linfoblástica aguda humana - Molt-4.

Levantamento Experimental

Células de leucemia linfoblástica Molt-4 (a 1,5 x 10⁴/cavidade) foram semeadas em placas de 96 cavidades e os derivados de jasmonato foram adicionados a uma concentração 20 que varia de 0,1 mM a 1 mM por 24 horas. Cada ponto experimental foi realizado em triplicata. As células não tratadas foram usadas como controle. Os compostos de teste foram preparados como estoque de 100 mM em DMSO. As diluições foram realizadas em meio de cultura DMSO de modo que a 25 concentração máxima de DMSO em cada cavidade foi de 0,5%. A referida concentração de DMSO em si não afetou a viabilidade de qualquer das linhagens celular. A citotoxicidade e a densidade ótica foram determinadas como acima descrito.

Resultados

A citotoxicidade dos novos derivados foi comparada àquela do jasmonato de metila. Uma primeira leitura realizada em concentrações de 0,1 mM a 1 mM determinou que diversos 5 compostos foram mais potentes do que o jasmonato de metila (ver figura 1A e 1B - compostos A1, A2, A3, A4, A5 e A6), e diversos compostos foram bastante potentes mesmo em concentrações de 0,1 mM (Compostos A1, A3, A4, A5 e A6).

Assim, um segunda leitura foi realizada em 10 concentrações mais baixas de 0,01 mM - 0,1 mM. Como mostrado na figura 2, todos os compostos testados foram mais potentes do que o jasmonato de metila, os derivados mais potentes sendo os compostos A1, A3, A4 e A6.

Em uma terceira leitura, os compostos mais potentes 15 A3 e A4 foram mostrados ser significativamente mais potentes do que o jasmonato de metila. Os resultados resumindo a citotoxicidade dos compostos são resumidos na figura 3 e na tabela 1. Cada repetição foi realizada em triplicata.

Tabela 1

20 Citotoxicidade dos derivados de jasmonato em células Molt-4 em diferentes concentrações (% de inibição comparado ao controle)

(mM)	MJ	A3-01	A3-02	A3-03	A4
0,001	6 (\pm 8)	8 (\pm 6)	10 (\pm 5)	4 (\pm 5)	4 (\pm 5)
0,01	5 (\pm 6)	20 (\pm 7)	18 (\pm 5)	15 (\pm 6)	10 (\pm 0)
0,1	17 (\pm 15)	85 (\pm 5)	88 (\pm 6)	93 (\pm 2)	96 (\pm 2)

EXEMPLO 2: Compostos A3 e A4 são Seletivos contra células de câncer

Levantamento Experimental:

Células de leucemia Molt-4 (a $1,5 \times 10^4/\text{mL}$) e linfócitos sanguíneos periféricos normais (PBL, a $2 \times 10^5/\text{mL}$) foram incubadas em placas de 96 cavidades por um dia na presença de concentrações diferentes de jasmonato de metila (MJ - descrito na patente U.S. No. 6.469,061), e os compostos A3 e A4 da presente invenção em concentrações de 0,001 mM, 0,01 mM, 0,1 mM e 0,5 mM. Em alguns experimentos PBL, foram pré-incubados com 0,8 µg/mL de fitoemaglutinina (PHA) + 5 ng/mL de TPA por 48-24 horas, para induzir a entrada no ciclo celular. As referidas células proliferaram e, portanto são similares em relação às células cancerosas, tornando a comparação mais válida. A densidade ótica que representou as células viáveis foi determinada como acima descrito.

Resultados

Os níveis de IC₂₀ e de IC₅₀ são mostrados na tabela 2 abaixo a seguir.

20

Tabela 2

	IC ₂₀ (mM)			IC ₅₀ (mM)		
	Molt-4 TPA	-PHA/ TPA	+PHA/ TPA	Molt-4 TPA	-PHA/ TPA	+PHA/ TPA
MJ*	0,03 - 0,05	> 0,5	> 0,5*	0,1 - 0,5	> 0,5*	> 0,5*
A3**	0,01	0,03	0,07	0,05	0,25	0,3
A4**	< 0,01	< 0,01	0,025	0,045	0,045	0,06

* ~20 repetições

** A3 e A4, duas repetições

Com base nos dados anteriormente reportados, MJ é citotóxico para células Molt-4 e quase não tóxico para os linfócitos normais. O composto A3 foi observado ser tóxico para as células Molt-4 ($IC_{50} = 0.05 \text{ mM}$), enquanto a toxicidade para os linfócitos normais (-PHA/TPA) foi bastante baixa ($IC_{20} = 0.03 \text{ mM}$, não alcançando IC_{50}). De modo similar, o composto A4 foi observado ser tóxico para as células Molt-4 ($IC_{50} = 0.045 \text{ mM}$), enquanto para os linfócitos normais com ou sem PHA/TPA a citotoxicidade foi ($IC_{20} = <0.01 \text{ mM} - 0.025 \text{ mM}$, não alcançando IC_{50} usando concentrações de cerca de 0.5 mM).

Como mostrado na figura 4A e 4B, há uma janela terapêutica confortável que permite que os compostos A3 e A4 exterminem as células leucêmicas sem exercer um efeito substancial nos linfócitos normais. Os resultados demonstram a habilidade dos compostos da presente invenção em exercer efeito citotóxico seletivo contra células cancerosas, sem substancialmente afetar as células normais.

EXEMPLO 3: Citotoxicidade dos derivados de jasmonato oligoméricos em relação às células leucêmicas

Novos derivados de MJ C1 e C2 foram testados para citotoxicidade em 3 linhagens de células cancerosas:

A) Molt- 4 - Linhagem de células leucêmicas linfoblásticas agudas humanas.

B) CT26 - linhagem celular de carcinoma de colon de rato.

C) MCF7 - linhagem celular de adenocarcinoma de mama humana.

Os novos derivados foram também testados em linfócitos normais (PBL) obtidos a partir de doadores 5 saudáveis. O levantamento experimental assim como os valores de IC₅₀ obtidos para as diferentes linhagens celulares são relacionados abaixo.

Levantamento Experimental

Células mononucleares foram isoladas a partir do 10 sangue periférico de doadores saudáveis por centrifugação de gradiente de densidade ficoll-hipaque. As células mononucleares foram permitidas aderir a discos plásticos para remover os macrófagos. As densidades celulares foram como a seguir: Molt-4 (a 2.5×10^4 células em 100 µL por 15 cavidade), CT26 (a 5×10^3 células em 100 µL por cavidade), MCF7 (a 5×10^3 células em 100 µL por cavidade) e PBL (a 1.5×10^5 células em 100 µL por cavidade) semeadas em placas de 96 cavidades. As células aderentes (CT26 e MCF7) foram permitidas aderir durante a noite.

20 Os derivados de MJ foram adicionados em concentrações que variaram de 0,005 mM - 0,5 mM por 24 horas. Cada ponto experimental foi realizado em triplicata. As células não tratadas foram usadas como o controle. Os derivados de MJ foram preparados em soluções de estoque como 25 acima descrito.

Resultados

Os valores de IC₅₀ para as diversas linhagens celulares são mostrados na tabela 3 abaixo para os compostos

C1 e C2. O composto C3 não foi solúvel.

Tabela 3

Composto	IC50 em Molt-4 (mM)	IC50 em CT-26 (mM)	IC50 em MCF-7 (mM)	IC50 em PBL
C1	0,087 ± 0,055	0,273 ± 0,197	0,160 ± 0,085	0,290 ± 0,170
C2	0,080 ± 0,014	0,455 ± 0,021	> 0,500	> 0,500

EXEMPLO 4: Seletividade do composto B3 de derivado de jasmonato

A citotoxicidade do composto B3 foi avaliada em 1) células Molt-4 (um modelo *in vitro* para células transformadas); 2) PBL (um modelo *ex vivo* para células normais); e 3) PBL CLL - linfócitos de sangue periférico coletados a partir de pacientes com leucemia linfocítica crônica (um modelo *ex vivo* para células transformadas *ex vivo*).

Levantamento Experimental

Células mononucleares foram isoladas a partir do sangue periférico de doadores saudáveis e tratadas como acima descrito. O PBL não aderente foi pré-incubado sem PHA e TPA. As células de Molt-4 e PBL foram semeadas em placas de 96 cavidades como descrito acima.

O composto B3 foi adicionado em concentrações que variaram de 0,0025-1 mM por 24 horas. O número de repetições para cada experimento é indicado por n. as células não tratadas foram usadas como o controle. O composto B3 foi

preparado como um estoque de 100 mM em 100% de DMSO e diluições em meio foram preparadas como acima descrito. A densidade ótica e o percentual de citotoxicidade foram determinados como acima descrito.

Como mostrado na figura 5, o composto B3 exibe citotoxicidade seletiva em relação às células cancerosas em diversas concentrações testadas. A tabela 4 relaciona a concentração (mM) do composto B3 que é necessária para 50% de citotoxicidade nas diferentes culturas celulares (IC50).

10 Tabela 4

Valores de IC50 de B3 em culturas celulares de câncer e normais

Linhagem Celular	Organismo	Origem da linhagem celular	N =	IC50 (mM)
Molt-4	Humano	Linfoblastos T, leucemia linfooblástica aguda	12	0,07
CLL	Humano	PBL, leucemia linfooblástica crônica	14	0,25
MDA*	Humano	Epitelial, glândula mamaria, adenocarcinoma		
NCI H460	Humano	Pulmão, carcinoma, câncer pulmonar de células grandes	3	> 1
B16	Rato	Pele, melanoma	6	0,7
HTB38	Humano	Epitelial, cólon, adenocarcinoma colonretal	3	> 1
PC3	Humano	Epitelial, próstata, adenocarcinoma		
LNCaP	Humano	Epitelial, próstata, carcinoma	4	> 1

PBL	Humano	PBL, doadores saudáveis	12	1
Fibroblastos	Humano	fibroblastos	2	> 0,5

MDA* - (MDA - MB-231)

Conclusões

Os compostos B3 apresentam uma IC50 de 0,07 mM na linhagem de células sensíveis Molt-4. As próximas células mais sensíveis foram PBL derivados de pacientes CLL.

5 Os resultados demonstram a habilidade do composto B3 em exercer um efeito citotóxico seletivo contra células cancerosas, sem substancialmente afetar as células normais.

EXEMPLO 5: Citotoxicidade de lotes diferentes do composto B3 em relação a linhagem celular Molt-4

10 A comparação de diferentes lotes do composto revelou que todas as preparações apresentavam a mesma citotoxicidade em Molt-4. Os valores de IC50 em células Molt-4 para B3 foram de 0,06 mM em média. Para a avaliação da citotoxicidade em diferentes linhagens celulares B3-IV
15 foi usada.

Tabela 5

Composto	n=	IC50 (mM)
Jasmonato de metila (MJ)	61	0,6
Composto B3 (III)	5	0,06
Composto B3 (IV)	3	0,05
Composto B3 (V)	4	0,08

EXEMPLO 6: Efeito dos derivados de jasmonato em

sistemas de modelo Ex vivo e In vivo

O efeito dos derivados de jasmonato são estudados ex vivo em sangue de doadores saudáveis a partir de pacientes de CLL, e em um sistema de modelo in vivo por 5 administração IV e PO a camundongos em diversos modelos de câncer de camundongo (B16, CT26 e EL4).

Os compostos são administrados em composições farmacêuticas, como resumido na Tabela 6 abaixo. A fórmula I é atualmente a fórmula preferida.

10

Tabela 6

	Derivado de jasmonato	PC	EtoH	PG	AAA	A-TPh
Controle	0	30 µg/mL	20 µg/mL	20 µg/mL	1 mg/mL	0,4 mg/mL
Fórmula I	22 mM (5 µg/mL)	30 µg/mL	20 µg/mL	20 µg/mL	1 mg/mL	0,4 mg/mL
Fórmula II	22 mM (5 µg/mL)	30 µg/mL	20 µg/mL	20 µg/mL	5 mg/mL	0,4 mg/mL
Fórmula III	22 mM (5 µg/mL)	30 µg/mL	20 µg/mL	20 µg/mL	10 mg/mL	0,4 mg/mL
Fórmula IV	22 mM (5 µg/mL)	30 µg/mL	20 µg/mL	20 µg/mL	1 mg/mL	1 mg/mL
Fórmula V	22 mM (5 µg/mL)	30 µg/mL	20 µg/mL	20 µg/mL	2 mg/mL	0,4 mg/mL

EtoH - álcool

PG - propilen glicol

PC - lecitina

AAP - ascorbil - Palmitato

α -TPH - alfa tocoferil polietileno glicol

EXEMPLO 7 - Efeito de jasmonato de metila e composto B3 na depleção de ATP

O efeito do jasmonato de metila e do composto B3 na depleção do nível de ATP é estudada em linhagem celular 5 de Molt-4 usando um kit de ATP e luminômetro (Cell titer - Glo Luminescent, teste de viabilidade celular, Promega, código G7571, Ref.)

Preparação da célula: células (Molt 4) foram semeadas em placas de 96 cavidades com paredes opacas. O 10 número de células (em um volume de 100 μ L/cavidade) foi: 5 x 10^4 células/cavidade. As cavidades de controle continham 100 μ L de meio desprovido de células (luminescência de fundo). As incubações foram realizadas a 37°C, 6% de CO₂, usando o meio de cultura a seguir: RPMI 1640, 10% FCS, 2 mM L-Glutamina e 15 penicilina 200 U/ml + 200 μ g/mL estreptomicina ou equivalente. Para o teste de viabilidade celular, as células foram incubadas por 12 min - 24 horas na ausência ou presença de jasmonato de metila ou diversos derivados de jasmonato da presente invenção a 0,05 mM - 4 mM.

20 Preparação do reagente: o tampão CellTiter-Glo® e o substrato liofilizado foram rapidamente resfriados e equilibrados a temperatura ambiente. O tampão foi misturado com o substrato por centrifugação por minuto.

Tratamento: jasmonato de metila foi preparado como

um estoque de 500 mM em 100% de etanol. As diluições foram realizadas em um meio de cultura. A mesma concentração de etanol (10%) em cada diluição foi mantida, resultando em uma concentração final de etanol em cada cavidade de 0,6%. A referida concentração de etanol em si não afetou a viabilidade da linhagem celular Molt-4. As soluções de estoque do composto B3 em DMSO foram preparadas como acima descrito. O composto B3 foi adicionado em um volume idêntico, isto é, 6 µL, a cada cavidade, produzindo concentrações final relevantes de (0.05 mM, 0.1 mM, 0.25 mM, 0.5 mM, 1,2 mM, 3,4 mM). Cada um dos pontos experimentais é realizado em n tempos. A tabela 5 relaciona os valores de IC₅₀ assim obtidos para o composto B3 e jasmonato de metila.

As placas foram equilibradas a temperatura ambiente [25°C] por 30 minutos. Uma curva padrão de ATP foi preparada ao se preparar 1 µM de ATP em meio de cultura. Uma diluição de 10 vezes em série é realizada no meio de cultura [1 µM - 10 nM]. 100 µL foram transferidos a cada cavidade. 100 µL de volume de reagente CellTiter-Glo® foi adicionado a cada cavidade (com ou sem células). Os conteúdos foram misturados por 2 minutos em um agitador orbital para induzir a lise celular. As placas foram permitidas incubar a 25°C por 10 minutos em Luminoskan para estabilizar o sinal de luminescência. Os resultados foram lidos em um Record luminescence [Thermo-Luminoskan Ascent] ou equivalente, com um tempo de integração de 2000 m segundos por cavidade e um tempo de branco de 5%. Cada experimento foi realizado 3 vezes. O percentual de citotoxicidade foi determinado como

acima descrito.

Os resultados são mostrados na figura 7 e na tabela 7. Como mostrado, o IC₅₀ que ocasiona depleção de ATP em 1 hora de exposição foi similar àquele do jasmonato de metila.
 5 O IC₅₀ que ocasiona citotoxicidade em 24 horas de incubação de Molt-4 com o composto B3 foi 10 vezes inferior em comparação à depleção de ATP e citotoxicidade de jasmonato de metila. Sem intenção de se ater a uma teoria ou mecanismo particular, é contemplado que a depleção do ATP deve ser um
 10 trajeto adicional do composto B3 de efeito na citotoxicidade celular.

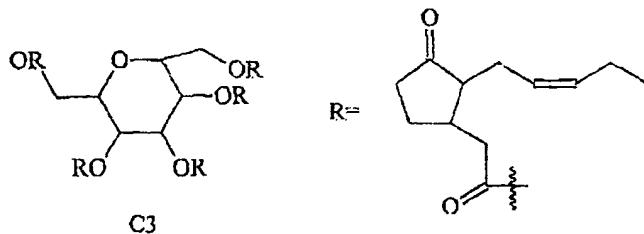
Tabela 7

Composto	n =	IC ₅₀ (mM)
Jasmonato de metila	6	0,5
Composto B3	3	0,5

EXEMPLO 8 - Síntese

15 Jasmonato de metila foi adquirido da Aldrich.

Composto C3:



A uma solução agitada de glicose (144 mg, 0,799

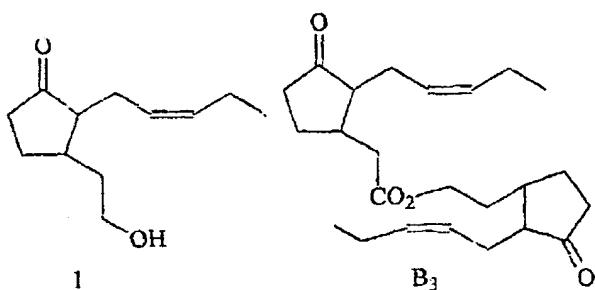
mmol) em piridina (5 mL) a 0°C sob uma atmosfera de argônio foi adicionado gota a gota uma solução de cloreto de jasmonila (1,3 g5, 5,70 mmol) em CH₂Cl₂ seco (10 mL) e a mistura de reação foi agitada por 0,5 horas a 0°C, permitida 5 amornar a temperatura ambiente e adicionalmente agitada por 12 horas. O solvente foi então evaporado e o resíduo diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (x 2). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por Sephadex 10 LH20 (CHCl₃/metanol 1:1) proporcionando o composto C3 (379 mg, 36%) como um óleo marrom.

Embora determinadas modalidades da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, deve estar claro que a presente invenção não está limitada às 15 modalidades aqui descritas. Numerosas modificações, mudanças, variações, substituições e equivalentes serão aparentes para aqueles versados na técnica sem se desviar do espírito e âmbito da presente invenção como descrito pelas reivindicações que se seguem.

20 Composto B3:

A uma solução agitada de ácido jasmônico (80 mg, 0,381 mmol), uma quantidade catalítica de DMAP e composto 1 (77 mg, 0,393 mmol) em CH₂Cl₂ seco (10 mL) a 0°C, sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado EDCI (109 mg, 0,571 25 mmol). A mistura foi agitada por 2 horas a 0°C, permitida amornar a temperatura ambiente e adicionalmente agitada por 12 horas. A mistura foi vertida em NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 20 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (x 3). A camada orgânica

combinada foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por VLC (EtOAc/éter petróleo 1:9) proporcionando o composto 109 (91 mg, 62%) como um óleo incolor.

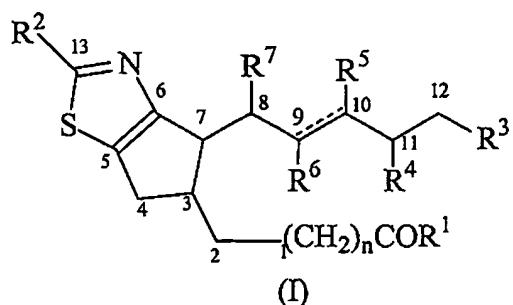


5 Embora determinadas modalidades da presente invenção tenham sido descritas e ilustradas, deve ser claro que a presente invenção não está limitada às modalidades descritas aqui. Numerosas modificações, mudanças, variações, substituições e equivalentes serão aparentes para aqueles
10 versados na técnica sem se desviar do espírito e âmbito da presente invenção como descrito pelas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser representado por uma ou mais das seguintes estruturas:

A) um composto de Formula I:



5

onde:

n é 0, 1, ou 2;

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, um aminoácido natural ou não natural, um peptídeo, OR⁸ e NR^{9a}R^{9b};

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR^s, NR^{9a}R^{9b}, NHCOR¹⁰ e NHSO₂R¹¹;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não

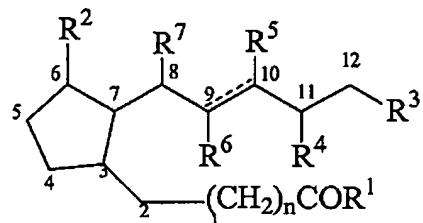
substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸ e NR^{9a}R^{9b};

onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode ser uma ligação simples ou dupla; e

5 R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ e R¹¹, são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S;

10 15 incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros e misturas dos mesmos.

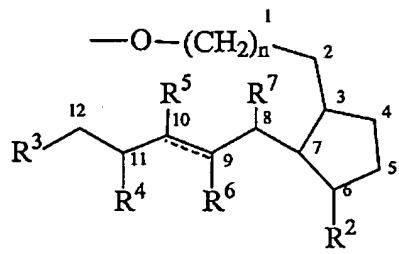
B) um composto de Fórmula IIA:



(IIA)

onde:

20 n é independentemente em cada ocorrência 0, 1, ou 2;
R¹ é um grupo de fórmula:



R^2 é independentemente selecionado, em cada ocorrência, a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, oxo e NR^{9a}R^{9b};

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são cada um dos quais independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸ e NR^{9a}R^{9b};

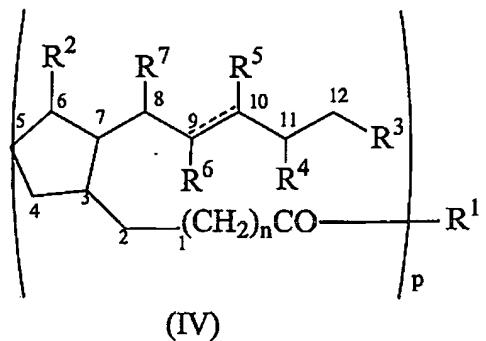
onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode independentemente, em cada ocorrência, ser uma ligação simples ou uma ligação dupla; e

R^9 , R^{9a} e R^{9b} são cada um dos quais independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual

os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S;

5 incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros e misturas dos mesmos.

C) um composto de Fórmula IV:



10 onde:

n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, ou 2;

p é 2, 3, 4, 5 ou 6;

15 R¹ é um ligante selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, polióxialquíleno C₁-C₁₂ e uma fração de açúcar;

R² é independentemente selecionado, em cada ocorrência, a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, ou, oxo e NR^{9a}R^{9b};

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são cada um dos quais independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_{12} não substituída ou substituída, cicloalquila C_3-C_8 não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR^8 e $NR^{9a}R^{9b}$;

onde a ligação entre C_9 e C_{10} pode independentemente, em cada ocorrência, ser uma ligação simples ou uma ligação dupla; e

R^8 , R^{9a} e R^{9b} são cada um dos quais independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_{12} não substituída ou substituída, cicloalquila C_3-C_8 não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S;

incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros e misturas dos mesmos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula I e onde:

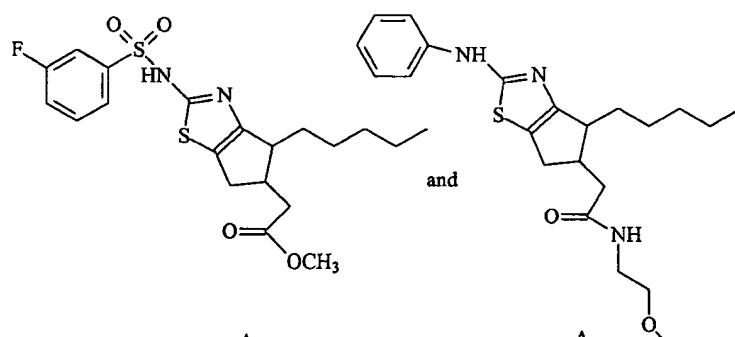
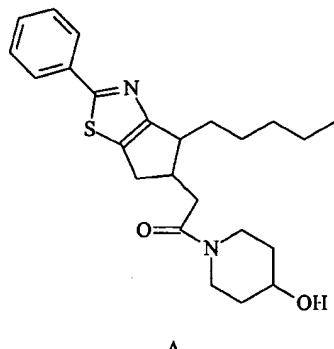
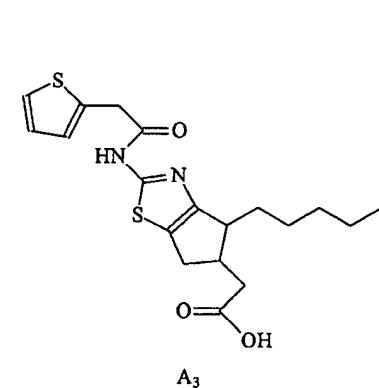
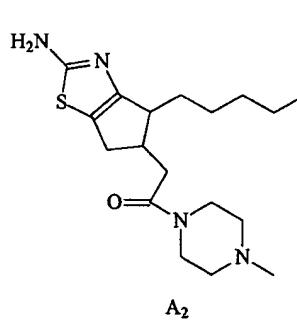
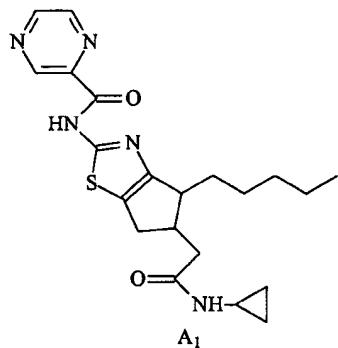
A) R^1 é OH, OCH_3 , $NR^{9a}R^{9b}$, em que R^{9a} é hidrogênio e R^{9b} é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila C_1-C_{12} não substituída ou substituída, cicloalquila C_3-C_8 não

substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, e heteroarila não substituída ou substituída, ou R^{9a} e R^{9b} juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formam um anel heterocíclico ou heteroaromático 5 não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S; ou

B) R² é selecionado a partir do grupo que consiste em arila, NR^{9a}R^{9b}, NHCOR¹⁰ e NHSOaR¹¹, fenila, e em NHCOR¹⁰, R¹⁰ é 10 alquila C₁-C₁₂ substituída com uma arila ou heteroarila; ou

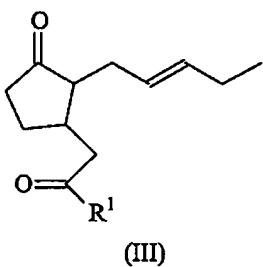
C) a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação simples, e R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um dos quais hidrogênio; ou

D) o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:

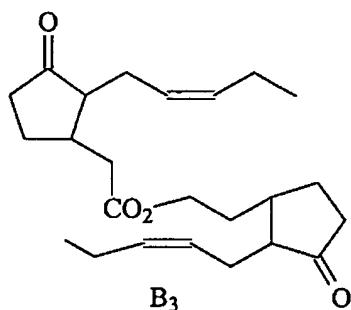


3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula IIA e onde:

- A) R^2 é oxo; ou
 5 B) a ligação entre C_9 e C_{10} é uma ligação dupla, e
 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são cada um dos quais hidrogênio; ou
 C) o composto é representado pela estrutura de
 Fórmula III:



D) o composto é representado pela estrutura de fórmula B3:



4. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
 10 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula IV, e onde:

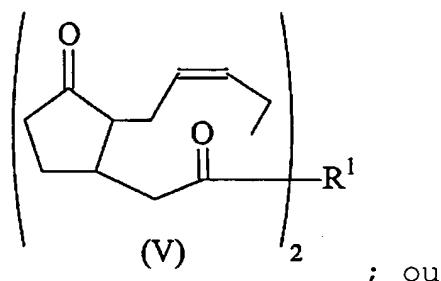
- A) R^1 é $-O-$ e p é 2; ou
 B) $R^1-O(CH_2-CH_2-O)_m-$, em que m é um número inteiro de 1 a 20, e p é 2; ou
 15 C) R^1 é uma fração de açúcar; ou

D) R^2 é oxo; ou

E) a ligação entre C_9 e C_{10} é dupla e R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são cada um dos quais hidrogênio; ou

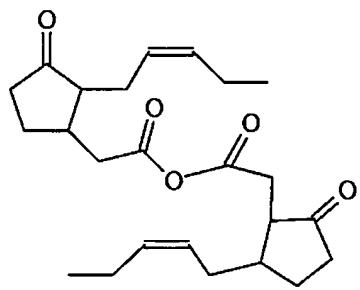
F) o composto é representado pela estrutura de

5 fórmula V:

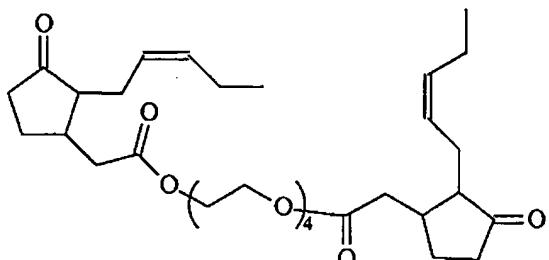


; ou

G) o composto é representado pela estrutura de fórmula C_1 ou C_2 :

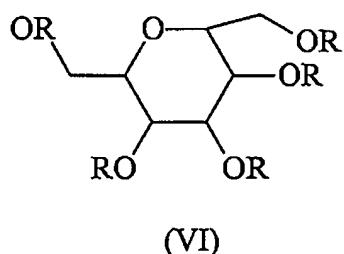


C_1



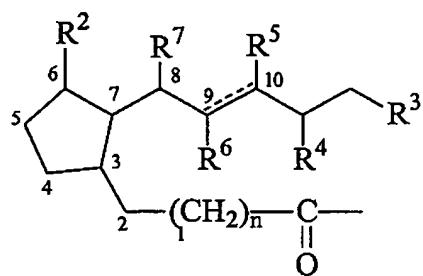
C_2

H) o referido composto é representado pela estrutura de fórmula VI:

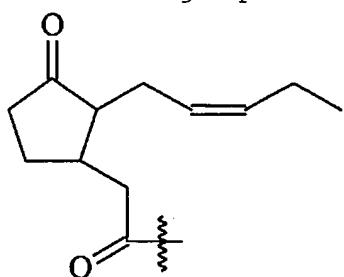


onde:

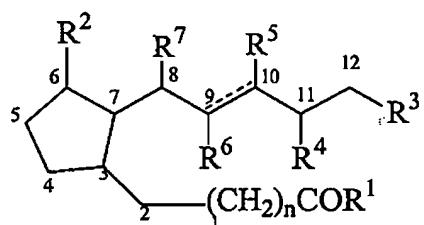
R é representado pela fórmula:



onde cada um de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ é como acima definido; ou R é um grupo de fórmula:



5. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável, e como um ingrediente ativo um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um composto de Fórmula IIIB:



(IIIB)

Onde:

n é 0, 1, ou 2; ou

5 R¹ é um aminoácido natural ou não natural ou um peptídeo;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou

substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸, oxo e NR^{9a}R^{9b};

R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, OR⁸ e NR^{9a}R^{9b};

onde a ligação entre C₉ e C₁₀ pode ser uma ligação simples ou dupla; e

R⁸, R^{9a} e R^{9b} são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ não substituída ou substituída, cicloalquila C₃-C₈ não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, glicosila, ou R^{9a} e R^{9b} podem juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são ligados formar um anel heterocíclico ou heteroaromático não substituído ou substituído opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N e S;

incluindo os sais, hidratos, solvatos, polimorfos, isômeros óticos, isômeros geométricos, enantiômeros, diastereômeros e misturas dos mesmos.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é representado pela fórmula IIB, e onde:

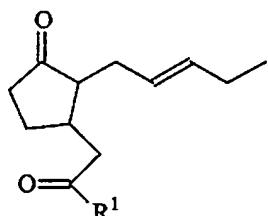
A) o aminoácido é selecionado a partir do grupo que

consiste em leucina e triptofano; ou

B) R² é oxo; ou

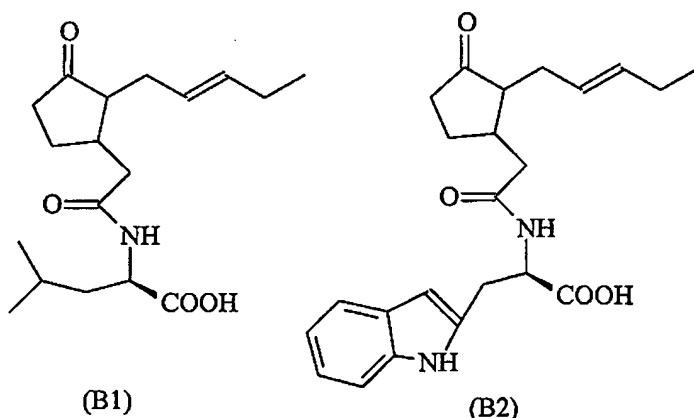
C) a ligação entre C₉ e C₁₀ é uma ligação dupla, e R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são cada um dos quais hidrogênio; ou

5 D) o ingrediente ativo é representado pela estrutura de Fórmula III:



(III) ; ou

E) o ingrediente ativo é representado pela estrutura de fórmula B1 ou B2:



7. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 5 ou 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a
10 composição está em uma forma adequada para administração oral, parenteral, transdérmica, tópica ou retal, administração por inalação, administração por meio de supositório ou administração por meio de diálise.

8. Método para a inibição de proliferação de
15 células cancerosas in vitro, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

compreende colocar em contato as referidas células cancerosas com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou com uma composição farmacêutica 5 conforme definida em qualquer uma das reivindicações 5 a 7.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8,
CARACTERIZADO pelo fato de que o câncer é um câncer de mamífero, preferivelmente em que o mamífero é um ser humano; ou

10 em que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em: desordens linfoproliferativas, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer cervical, câncer do endométrico, câncer ósseo, câncer de fígado, câncer de estômago, câncer de colon, câncer do pâncreas, câncer da 15 tireóide, câncer de cabeça e pescoço, câncer do sistema nervoso central, câncer do sistema nervoso periférico, câncer de pele, câncer de rim, assim como as metástases de todos os acima; ou

em que o câncer é selecionado a partir do grupo que 20 consiste em carcinoma hepatocelular, hepatoma, hepatoblastoma, rhabdomiosarcoma, carcinoma esofágico, carcinoma de tireóide, ganglioblastoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, Tumor 25 de Ewing, leimiosarcoma, rhabdoteliosarcoma, carcinoma invasivo de duto, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma (bem diferenciada, moderadamente diferenciada,

pobremente diferenciada, ou indiferenciada), carcinoma de célula renal, hipernefroma, adenocarcinoma hipernefróide, carcinoma de duto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, tumor testicular, carcinoma pulmonar incluindo carcinoma pulmonar de células pulmonares pequenas, não pequenas e de células grandes, carcinoma de bexiga, glioma, astrocioma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma, neuroblastoma, carcinoma de colon, carcinoma retal,
5 malignidades hematopoéticas incluindo todos os tipos de leucemia e linfomas incluindo: leucemia mielogênica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogênica crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia de célula tronco, mieloma múltiplo, linfoma
10 mielóide, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin; ou
em que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de mama, câncer de pele, câncer de colon, câncer de pulmão, câncer de pâncreas, linfoma, mieloma, leucemia, câncer de cabeça e pescoço,
15 câncer de rim, câncer de estômago, câncer de ovário, câncer ósseo, câncer de fígado ou câncer de tireóide; ou
20 em que o câncer é selecionado a partir de leucemia, incluindo leucemia linfooblástica, carcinoma de pulmão, melanoma, câncer de rim, câncer de estômago e câncer
25 de colon.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7,

CARACTERIZADOS pelo fato de ser para uso no tratamento de câncer em um indivíduo.

11. composto, de acordo com a reivindicação 10,
CARACTERIZADO pelo fato de que o sujeito é um mamífero,
5 preferivelmente um ser humano; ou

Em que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em desordens linfoproliferativas, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer cervical, câncer do endométrico, câncer ósseo, câncer de fígado, câncer 10 de estômago, câncer de colon, câncer do pâncreas, câncer da tireoide, câncer de cabeça e pescoço, câncer do sistema nervoso central, câncer do sistema nervoso periférico, câncer de pele, câncer de rim, assim como as metástases de todos os acima; ou

15 em que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, hepatoma, hepatoblastoma, rhabdomiosarcoma, carcinoma esofágico, caracinaoma de tireoide, ganglioblastoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogênico, 20 cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, Tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rhabdoteliosarcoma, carcinoma invasivo de duto, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma (bem diferenciada, moderadamente diferenciada, pobramente 25 diferenciada ou indiferenciada), carcinoma de células renais, hipernefroma, adenocarcinoma hipernefróide, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, tumor testicular,

carcinoma pulmonar incluindo carcinoma pulmonar de células pulmonares pequenas, não pequenas e de células grandes, carcinoma de bexiga, glioma, astrocioma, meduloblastoma, craniofraingioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma,
5 neuroblastoma, carcinoma de colon, carcinoma retal, malignidades hematopoéticas incluindo todos os tipos de leucemia e linfomas incluindo: leucemia mielogênica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogênica crônica, leucemia linfocítica crônica,
10 leucemia de célula tronco, mieloma múltiplo, linfoma mielóide, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin; ou

em que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de mama, câncer de pele, câncer de colon, câncer de pulmão, câncer de pâncreas, linfoma, mieloma, leucemia, câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, câncer de estômago, câncer de ovário, câncer ósseo, câncer de fígado ou câncer de tireóide; ou
15

em que o câncer é selecionado a partir de
20 leucemia, incluindo leucemia linfooblástica, carcinoma de pulmão, melanoma, câncer de rim, câncer de estômago, e câncer de colon.

12. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou de uma composição, de acordo com
25 qualquer uma das reivindicações 5 a 7, **CARACTERIZADOS** pelo fato de ser para tratamento de câncer em um indivíduo.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12,
CARACTERIZADO pelo fato de que indivíduo é um mamífero,

preferivelmente um ser humano; ou

em que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em: desordens linfoproliferativas, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer cervical,

5 câncer do endométrico, câncer ósseo, câncer de fígado, câncer de estômago, câncer de colon, câncer do pâncreas, câncer da tireóide, câncer de cabeça e pescoço, câncer do sistema nervoso central, câncer do sistema nervoso periférico, câncer de pele, câncer de rim, assim como as metástases de

10 todos os acima; ou

em que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, hepatoma, hepatoblastoma, rhabdomiosarcoma, carcinoma esofágico, caracinaoma de tireóide, ganglioblastoma, fibrosarcoma,

15 mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, Tumor de Ewing, leimiosarcoma, rhabdoteliosarcoma, carcinoma invasivo de duto, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal,

20 adenocarcinoma (bem diferenciada, moderadamente diferenciada, pobramente diferenciada ou indiferenciada), carcinoma de células renais, hipernefroma, adenocarcinoma hipernefróide, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, seminoma,

carcinoma embrionário, tumor de Wilm, tumor testicular,

25 carcinoma pulmonar incluindo carcinoma pulmonar de células pulmonares pequenas, não pequenas e de células grandes, carcinoma de bexiga, glioma, astrocioma, meduloblastoma, craniofraingioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma,

neuroblastoma, carcinoma de colon, carcinoma retal, malignidades hematopoéticas incluindo todos os tipos de leucemia e linfoma incluindo: leucemia mielogênica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, 5 leucemia mielogênica crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia de células tronco, mieloma múltiplo, linfoma mielóide, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin; ou

em que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de próstata, câncer de mama, câncer de 10 pele, câncer de colon, câncer de pulmão, câncer de pâncreas, linfoma, mieloma, leucemia, câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, câncer de estômago, câncer de ovário, câncer ósseo, câncer de fígado ou câncer de tireóide; ou

em que o câncer é selecionado a partir de 15 leucemia, incluindo leucemia linfooblástica, carcinoma de pulmão, melanoma, câncer de rim, câncer de estômago, e câncer de colon.

RESUMO

"DERIVADOS DE JASMONATO APRIMORADOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS"

A presente invenção se refere a novos derivados de jasmonato, métodos para a preparação dos mesmos, composições farmacêuticas incluindo os referidos compostos, e métodos de uso dos referidos compostos e composições, em especial como agentes quimioterápicos para a prevenção e tratamento do câncer.