



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

(21) PI 0715620-0 A2



* B R P I 0 7 1 5 6 2 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 21/08/2007

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

(51) Int.Cl.:

C07F 9/38

C07D 285/10

C07C 309/24

A61P 31/00

A61P 19/00

A61K 31/662

A61K 31/433

A61K 31/185

(54) Título: INIBIDORES DE ASMASE

(30) Prioridade Unionista: 23/08/2006 EP 06 119350.4

(73) Titular(es): Novartis AG

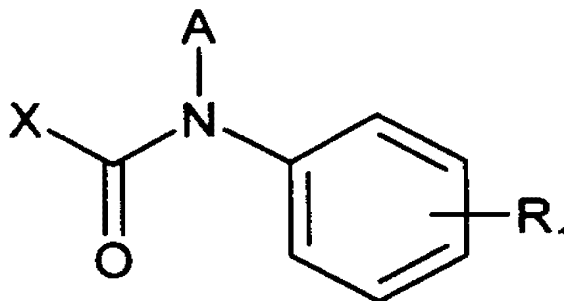
(72) Inventor(es): Andreas Billich, Berndt Oberhauser, Karl Baumann

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007007360 de 21/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/022771 de 28/02/2008

(57) Resumo: INIBIDORES DE aSMase. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que A é hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila, R₁ é um grupo Y-R₂. Y não está presente ou é (C₁₋₄)alquileno, cujo alquileno opcionalmente é substituído, por exemplo, um ou mais dobraduras, por hologênio, tais como F, R₂ é -P(O)(OH)(OH), ou um grupo de anel A de fórmula (a) ou (b) ou (c) é (C₅₋₁₂)cicloalquileno, (C₅₋₁₂)cicloalquenileno ou fenileno, e o anel B é (C₅₋₁₂)cicloalquila, (C₅₋₁₂)cicloalquenila ou (C₅₋₁₂) arila não substituído ou substituído e seus usos como produtos farmacêuticos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE aSMase".

A presente invenção refere-se aos mediadores de esfingomielinase ácida (aSMase).

5 As esfingomielinases são fosfodiesterases que catalizam a hidrólise de esfingomielina em ceramida e fosforilcolina. A ceramida é um segundo mensageiro de lipídeos na morte programada da célula (apoptose), diferenciação e proliferação de células, e esfingomielinase é uma fonte principal de ceramida nas células. Várias esfingomielinases têm sido descritas
10 em células de mamíferos. Entre essas, a esfingomielinase ácida (aSMase, EC 3.1.4.12) tem recebido considerável atenção, veja por exemplo Goni FM et al, FEBS Lett. 531:38-46 (2002); Gulbins E et al, Subcélula Biochem. 36:229-44 (2002).; Marchesini N et al, Biochem Célula Biol. 82:27-44 (2004); Stoffel W, Chem Phys Lipids. 102:107-21 (1999). O nome dessa enzima re-
15 fere-se o fato de que sua atividade ideal é em pH~5, em linha com sua localização nas lisossomas. Deficiências na atividade dessa enzima resultam em doença de Niemann-Pick tipos A e B, um distúrbio de armazenamento de lipídeo recessivo autossomal acompanhado por acumulação de esfingomielina em lisossomas. A aSMase lisossomal madura é uma glicoproteína com
20 um peso molecular de 70 kDa. A aSMase tem sido descrita em termos de forma secretora e uma forma intracelular, lisossomal, ambas derivadas do mesmo gene, caracterizando diferentes em sua glicosilação como também diferenças em N termini, veja por exemplo Schissel, S. L., et al, J. Biol. Chem. 273, 18250-18259, (1998). Em membranas de mamíferos, colesterol
25 e esfingolipídeos são associados em microdomínios, chamados **rafts**, separados do volume de glicerofosfolipídeos. Mediante a estimulação de células, essas membranas **rafts** nas células em repouso são transformadas em grandes domínios de membranas (chamados plataformas) que mediam a agregação/aglomeração de moléculas do receptor; essa aglomeração de
30 receptor é um prerequisite para a reorganização de moléculas de sinalização intracelular para transmitir um sinal dentro da célula. A geração de ceramida dentro de **rafts** altera drasticamente as propriedades biofísicas desses do

mínis de membranas, uma vez que as moléculas de ceramida têm a tendência para espontaneamente se auto-associar a pequenos microdomínios de membranas enriquecidos de ceramida. Esses microdomínios espontaneamente se fundem a grandes plataformas enriquecidas de ceramida. A produção de ceramida dentro da membrana da célula é descrita como sendo disparada por muitos receptores, tais como CD95, CD28, TNF, CD40, FcγRII, LFA-1, TRAIL, o ativador de plaquetas (PAF) e receptores de IL-1; como também infecção com bactérias tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, vírus tais como vírus Sindbis e Rhinovirus, e parasitas, tais como *Cryptosporidium parvum*; ou tratamento com irradiação gama, luz UV, ou fármacos, tais como cisplatina e resveratrol. A liberação de ceramida por esses estímulos é catalisada pela aSMase ativada, veja por exemplo Gulbins E et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006 290:R11-26. A ativação de aSMase pela moléculas receptoras correlatas com uma translocação da enzima de armazenagens intracelulares (tais como os lisossomas) sobre os folhetos extracelulares da membrana da célula.

Baseado no papel essencial da aSMase na formação da ceramida induzida por ativação como um pré-requisito para a estimulação do receptor, os inibidores de aSMase desempenham um papel para o tratamento de condições e doenças em que a formação de ceramida e conseqüente deflagração de desempenha um papel patofisiológico. Tais doenças abrangem doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla e artrite; choque séptico; enfisema pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); fibrose cística; doenças em que a apoptose anormal desempenha um papel, tais como degeneração neuronal, em particular acidente vascular cerebral e doença de Alzheimer, e infarto do miocárdio; crescimento de tumor, em particular o crescimento de melanoma. Além disso, os inibidores de aSMase têm sido propostos de acordo com as descobertas como sendo úteis para o tratamento e prevenção de doenças causadas por infecções patogênicas, tais como vírus, bactérias e parasitas.

Em particular, um papel de aSMase em choque séptico foi documentado. De maneira interessante, um composto, designado NB6, que

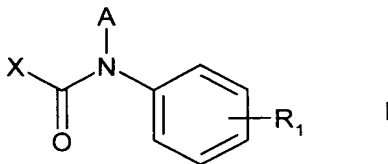
induz clivagem proteolítica de aSMase, foi apresentado para proteger camundongos de choque LPS letal, veja por exemplo Claus RA et al., FASEB J. 19:1719-21 (2005).

Além disso, um papel de aSMase em aterosclerose tem sido demonstrado, veja por exemplo Tabas I., Chem Phys Lipids. 1999 102(1-2):123-30. Isso é baseado na observação de que a clivagem de esfingomielina associada com lipoproteína de baixa densidade (LDL) deflagra a agregação subendotelial de LDL como uma etapa importante na formação da célula de espuma, um efeito patofisiológico crítico em aterosclerose. Dessa maneira, os inibidores de aSMase são apresentados como sendo úteis na prevenção e tratamento de aterosclerose.

Tem sido mostrado que a aSMase é elevada em pacientes com depressão mental, veja por exemplo Kornhuber J et al, J Neural Transm. 112:1583-90 (2005). Os antidepressivos tricíclicos, em particular imipramina, são fármacos usados no tratamento da depressão mental. Essa classe de compostos também induz a degradação proteolítica de aSMase, levando à inibição total da atividade celular de aSMase. Assim sendo, os inibidores de aSMase são mostrados como sendo úteis no tratamento de distúrbios depressivos, tais como a depressão maior.

Agora, compostos surpreendentes foram descobertos que inibem a ação de aSMase.

Em um aspecto a presente invenção prove um composto de fórmula



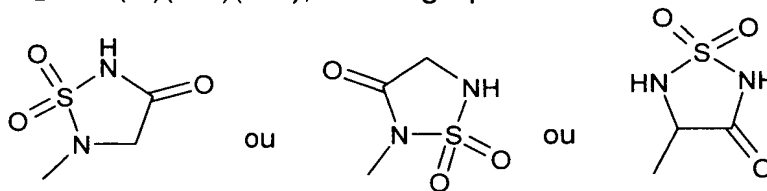
em que

A é hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila,

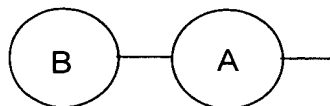
R_1 é um grupo $Y-R_2$,

Y não está presente ou é (C_{1-4}) alquilenos, alquilenos que opcionalmente é substituído, por exemplo uma ou mais vezes, por halogênio, tal como F ,

R_2 é $-P(O)(OH)(OH)$, ou um grupo de fórmula



X é um grupo de fórmula



o anel A é (C_{5-12}) cicloalquilenos, (C_{5-12}) cicloalquilenos ou fenileno, e

5 o anel B é (C_{5-12}) cicloalquila, (C_{5-12}) cicloalquenila ou (C_{6-12}) arila não substituída ou substituída,

por exemplo não substituída, ou, por exemplo um ou mais vezes, substituída por R_5 , em que

10 R_5 é halogênio, halo (C_{1-4}) alquila, halo (C_{1-4}) alquilóxi, carboxila, nitro, amino, um grupo contendo fósforo containing, um grupo contendo enxofre, acila ou aciloxi compreendendo 1 a 12 átomos de carbono ao lado do grupo CO, ou

R_5 é um grupo $-ZR_6$, em que

Z não está presente ou é NH, O ou S e

15 R_6 é hidrogênio se Z está presente, ou

R_6 é, por exemplo se Z está presente, ou não,

(C_{3-12}) cicloalquila, (C_{5-12}) cicloalquenil, (C_{6-12}) aril, ou hetrociclila, incluindo hetrociclila aromática e alifática compreendendo 3 a 12 membros de anel, por exemplo 5 ou 6, e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O ou S, ou

20

(C_{1-22}) alquila, tal como (C_{1-12}) alquila, (C_{2-22}) alquenila, tal como (C_{2-12}) alquenila, ou (C_{2-22}) alquinila, tal como C_{2-12} alquinila, em que alquila, alquenila ou alquinila são não substituídas ou substituídas por (C_{6-12}) arila, tal como fenila, ou

25

um profármaco de um composto de fórmula I que é um composto de fórmula I em que R_2 é um grupo de éster de ácido fosfórico ou de uma

amida de ácido fosfórico (amidato), por exemplo em forma de sal, em que a porção de éster ou amida de ácido fosfórico (amidato) é um grupo que é hidrolisável, por exemplo hidrolisável *in vivo*, ou

- 5 um profármaco de um composto de fórmula I que é um composto de fórmula I em que o nitrogênio do grupo amida é substituído por um grupo que é hidrolisável, por exemplo hidrolisável *in vivo*, por exemplo tal grupo hidrolisável é propenso a ser rompido *in vivo*.

10 Em outro aspecto a presente invenção prove um composto de fórmula I, em que A é hidrogênio e os outros resíduos são como definido acima ou abaixo.

Em outro aspecto a presente invenção provê um composto de fórmula I, em que A é (C₁₋₄)alquila, tal como metila ou etila, e os outros resíduos são como definido acima ou abaixo.

- 15 Em um composto de fórmula I **preferivelmente**
 R₁ é um grupo Y-R₂ e Y não está presente; ou
 R₁ é um grupo Y-R₂ e Y é (C₁₋₄)alquilenos, por exemplo metileno;
 ou

20 R₁ é um grupo Y-R₂ e Y é alquilenos substituído, por exemplo um ou mais vezes, por halogênio, tal como F, por exemplo difluorometileno, tetrafluoroetileno.

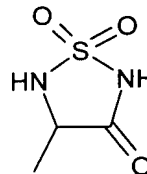
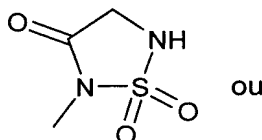
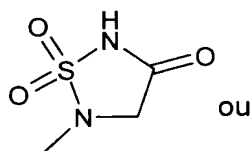
- Em um composto de fórmula I **preferivelmente**
 R₁ está na posição orto do anel de fenila ao qual ele está ligado,
 ou

25 R₁ está na posição meta do anel de fenila ao qual ele está ligado, ou
 R₁ está na posição para do anel de fenila ao qual ele está ligado.

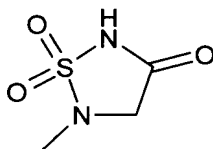
Em um composto de fórmula I **preferivelmente**

R₂ é -P(O)(OH)(OH); ou

R₂ é um grupo de fórmula



tal como um grupo de fórmula



Em um composto de fórmula I **preferivelmente**

o anel A não é fenileno substituído, ou

5 o anel A é (C₅₋₁₂)cicloalquilenos ou (C₅₋₁₂)cicloalquenilenos não substituído, tal como adamantileno.

Em um composto de fórmula I **preferivelmente**

o anel B é (C₆₋₁₂)arila, tal como fenila cuja arila é não substituída ou substituída por R₅, em que R₅ é como definido acima, ou

10 o anel B é (C₅₋₁₂)cicloalquila ou (C₅₋₁₂)cicloalquenila, ou (C₅₋₁₂)cicloalquila não substituída ou (C₅₋₁₂)cicloalquenil substituída por R₅, em que R₅ é como definido acima.

Em um composto de fórmula I **preferivelmente**

se o anel ring B é fenila substituída, fenila é substituída na posição 4.

Em um composto de fórmula I **preferivelmente**

15 se presente, R₅ é um grupo -ZR₆, em que

Z não está presente ou é NH, O ou S, preferivelmente Z não está presente ou é O, e

R₆ é hidrogênio no caso em que Z está presente, ou

20 R₆, quer Z esteja presente ou não, é alquila, alquenila ou alquinila, em que alquila compreende 1 a 22, tal como 1 a 12 átomos de carbono, e alquenile ou alquinila compreende 2 a 22, tal como 2 a 12 átomos de carbono, preferivelmente alquila,

em que alquila, alquenila ou alquinila são não substituídas ou substituídas por (C₆₋₁₂)arila, tal como fenila.

25 Em um composto de fórmula I **mais preferivelmente**

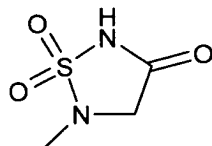
R₅ é hidroxil, alquila ou alcoxi em que "alq" compreende 1 a 22, tal como 1 a 12 átomos de carbono, em que alquila ou alcoxi opcionalmente é substituída por fenila.

Se um composto de fórmula I A é (C₁₋₄)alquila, tal como metila

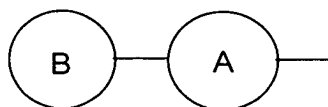
ou etila, o anel B **preferivelmente** é fenila substituída por R_5 , R_5 que é um grupo $-ZR_6$, em que Z é NH, O ou S e R_6 é (C_{1-22}) alquila, tal como (C_{1-12}) alquila, (C_{2-22}) alquenila, tal como (C_{2-12}) alquenila, ou (C_{2-22}) alquinila, tal como C_{2-12} alquinila, cuja alquila, alquenila ou alquinila é não substituída ou substituída por (C_{6-12}) arila, tal como fenila; **mais preferivelmente** o anel B é fenila substituída por R_5 , R_5 que é um grupo $-ZR_6$, em que Z é NH, O ou S, preferivelmente O, e R_6 é (C_{1-22}) alquila.

Em outro aspecto a presente invenção provê um composto de fórmula I, em que

- 10 A é hidrogênio, metila ou etila,
 R_1 é um grupo $Y-R_2$,
 Y não está presente ou é $-CH_2-$, $-CF_2-$ ou $-CF_2-CF_2-$,
 R_2 é $-P(O)(OH)(OH)$; ou
 R_2 é um grupo de fórmula



- 15 X é um grupo de fórmula

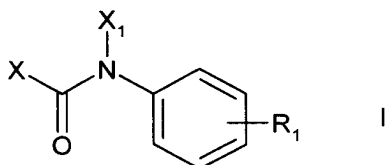


o anel A é não substituída fenileno ou adamantileno, e
 o anel B é fenila, em que fenila é não substituída ou substituída por hexil, hidroxil, metoxil, butoxil, por exemplo n-butoxil, heptiloxil, octiloxil, deciloxil or benziloxil.

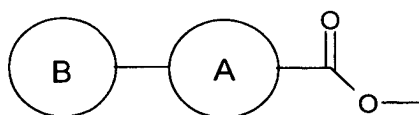
- 20 Em outro aspecto a presente invenção provê um profármaco de um composto de fórmula I.

- Um profármaco de um composto de fórmula I é **preferivelmente** a composto de fórmula I em que R_2 é um grupo de éster ou amida (amidato) de ácido fosfórico, por exemplo em forma de sal, em que a porção de éster ou amida (amidato) de ácido fosfórico é um grupo que é hidrolisável, por exemplo hidrolisável *in vivo* e os outros resíduos são como definido acima ou abaixo, ou
- 25

um composto de fórmula I em que A é diferente de (C₁₋₄)alquila, por exemplo o nitrogênio do grupo amida é substituído por um grupo que é hidrolisável por exemplo hidrolisável *in vivo*, tal como um composto de fórmula

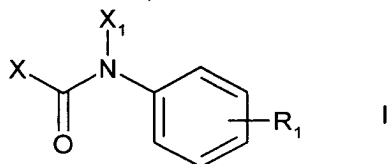


5 em que X₁ é um grupo de fórmula

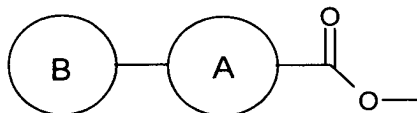


em que o anel A e o anel B são como definido acima, ou

um composto de fórmula I em que R₂ é um grupo de éster ou amida (amidato) de ácido fosfórico, por exemplo em forma de sal, em que a porção de éster ou amida (amidato) de ácido fosfórico é um grupo que é hidrolisável, por exemplo, hidrolisável *in vivo* e os outros resíduos são como definido acima ou abaixo e em que A é diferentes de (C₁₋₄)alquila, por exemplo o nitrogênio do grupo amida é substituído por um grupo que é hidrolisável por exemplo hidrolisável *in vivo*, tal como um composto de fórmula



em que X₁ é um grupo de fórmula



15 em que o anel A e o anel B são como definido acima.

Em uma modalidade preferida um profármaco de um composto de fórmula I **preferivelmente** é um composto de fórmula I, em que R₁ é um grupo -Y-R₂', em que

R₂' é -P(O)(OR₃)(OR₄), -P(O)(NHR₃)(NHR₄) ou -P(O)(NHR₃)(OR₄), mais preferivelmente -P(O)(OR₃)(OR₄), em que R₃ e R₄ independentemente um do outro são hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila e em que

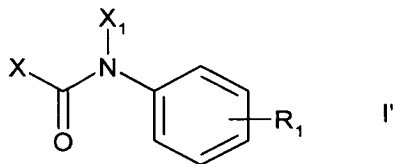
pelo menos um de R_3 e R_4 é (C_{1-4}) alquila, ou

- R'_2 é $-P(O)(OR'_3)(OR'_4)$, $-P(O)(NHR'_3)(NHR'_4)$ ou $-P(O)(NHR'_3)(OR'_4)$, mais preferivelmente $-P(O)(OR'_3)(OR'_4)$, em que R'_3 e R'_4 independentemente um do outro são hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila, em que
- 5 alquila é substituída por (C_{1-6}) alquilacarboniloxi, tal como tert-butilcarboniloxi, e em que pelo menos um de R'_3 e R'_4 é diferente de hidrogênio; ou

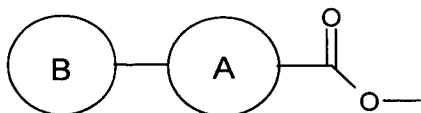
R'_2 é $-P(O^+)(O)(O-CH_2-CH_2-N^+(C(CH_3)_3))$;

Em outra modalidade preferida um profármaco de um composto de fórmula I **preferivelmente é**

- 10 um composto de fórmula I em que A é outro que não é (C_{1-4}) alquila, por exemplo o nitrogênio do grupo amida é substituído por um grupo que é hidrolisável por exemplo hidrolisável *in vivo*, tal como um composto de fórmula

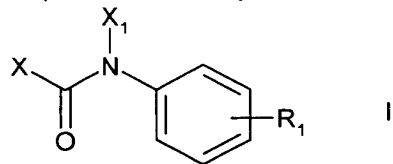


em que X_1 é um grupo de fórmula



- 15 em que o anel A e o anel B são como definida acima.

Em outro aspecto a presente invenção provê um profármaco de um composto de fórmula I que é um composto de fórmula

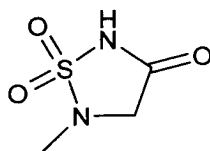


em que R_1 é um grupo $Y-R_2$ ou $-Y-R'_2$,

Y não está presente ou é $-CH_2-$, $-CF_2-$ ou $-CF_2-CF_2-$,

- 20 R_2 é $-P(O)(OH)(OH)$; ou

R_2 é um grupo de fórmula

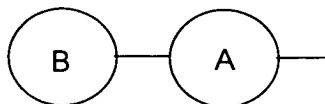


R'_2 é $-P(O)(OR_3)(OR_4)$ em que R_3 e R_4 independentemente um do outro são hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila e em que pelo menos um de R_3 e R_4 é (C_{1-4}) alquila, ou

- 5 R'_2 é $-P(O)(OR'_3)(OR'_4)$ em que R'_3 e R'_4 independentemente um do outro são hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila, em que alquila é substituída por (C_{1-6}) alquilcarboniloxi e em que pelo menos um de R'_3 e R'_4 é diferente de hidrogênio; ou

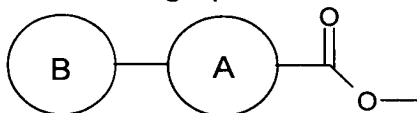
R'_2 é $-P(O^+)(O)(O-CH_2-CH_2-N^+(C(CH_3)_3))$.

X é um grupo de fórmula

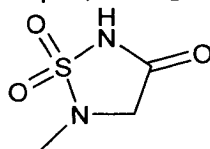


- 10 o anel A é fenileno ou adamantileno não substituído, e
o anel B é fenila, cuja fenile é não substituída ou substituída por hexila, decila, hidroxi, metoxi, butoxi, por exemplo n-butoxi, heptiloxi, octiloxi, deciloxi ou benziloxi, e

X_1 é hidrogênio ou um grupo de fórmula



- 15 em que o anel A e o anel B são como definido acima, com a cláusula de que
ou X_1 é diferente de hidrogênio, ou R_1 é $-Y-R'_2$, ou
 X_1 é diferente de hidrogênio e R_1 é $-Y-R'_2$,
e com a cláusula de que, se R_2 é um grupo de fórmula



- 20 então R_1 é $-Y-R'_2$.

Em um composto de fórmula I cada grupo único de substituintes

definido, ou cada substituinte único definido, respectivamente, pode ser um grupo de substituintes preferido, ou substituinte, respectivamente, por exemplo independentemente um do outro grupo de substituintes ou substituinte definido.

5 Em outro aspecto a presente invenção provê um composto de fórmula I, selecionado do grupo que consiste em

1. Ácido 4'-Octiloxi-bifenil-4-carboxilaico [3-(1,1,4-trioxo-1lambda*6*-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida,
2. ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-
10 fosfônico,
3. ácido {2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
4. ácido {2-[(3-Fenil-adamantano-1-carbonil)-amino]-benzil}-
fosfônico,
5. ácido {2-[(4'-Metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
- 15 6. ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
7. ácido (Difluoro-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
8. ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-
20 metil)-fosfônico,
9. dietil éster de ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
10. dietil éster de ácido (Difluoro-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 25 11. dietil éster de ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
12. monoetil éster de ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
13. monoetil éster de ácido (Difluoro-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 30 14. monoetil éster de ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,

15. dietil éster de ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
16. monoetil éster de ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 5 17. ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
18. ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
19. monoetil éster de ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
- 10 20. dietil éster de ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
21. ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
- 15 22. monoetil éster de ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
23. dietil éster de ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
24. ácido [3-(4-Heptiloxi-benzoilamino)-fenil]-fosfônico,
- 20 25. monoetil éster de ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
26. dietil éster de ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
27. ácido 3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
- 25 28. monoetil éster de ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
29. dietil éster de ácido {2-[(4'-Deciloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
- 30 30. ácido {2-[(4'-Deciloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
31. ácido {2-[(4'-Benziloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-

- fosfônico,
32. ácido {2-[(4'-Hidroxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-
fosfônico,
33. ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-
5 fosfônico,
34. ácido {2-[(Bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
35. ácido {2-[(4'-Butoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-
fosfônico,
36. [2-({2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-hidroxi-
10 fosfinoiloxi)-etil]-trimetil-amônio,
37. etil éster metil éster de ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-
carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
38. dietil éster de ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-
bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 15 39. ácido 2,2-Dimetil-propiónico hidroxi-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-
carbonil)-amino]-benzil}-fosfinoiloximetil éster,
40. ácido 2,2-Dimetil-propiónico (2,2-dimetil-propioniloximetoxi)-
{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfinoiloximetil éster,
41. dietil éster de ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-
20 carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
42. dietil éster de ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{2-[(4'-octiloxi-
bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
43. dietil éster de ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{3-[(4'-octiloxi-
bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 25 44. ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-
bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
45. ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-
amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
46. ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-
30 amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
47. dietil éster de ácido (2-{2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-
amino]-fenil}-etil)-fosfônico,

48. dietil éster de ácido (2-{3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 48a. dietil éster de ácido (2-{4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 5 49. ácido (2-{2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
50. ácido (2-{3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
51. ácido (2-{4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 10 52. ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
53. dietil éster de ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico.
- 15 54. dietil éster de ácido ({2-[Etil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-difluoro-metil)-fosfônico,
55. dietil éster de ácido (Difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
56. etil éster metil éster de ácido (Difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 20 57. dietil éster de ácido (Difluoro-{4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
58. etil éster metil éster de ácido (Difluoro-{4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 25 59. dietil éster de ácido (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
60. etil éster metil éster de ácido (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
61. monoetil éster de ácido (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 30 62. ácido (Difluoro-{4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,

63. ácido (Difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico, e

64. ácido (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico;

- 5 por exemplo tal como compostos de fórmula I' ou de fórmula I como indicado nos Exemplos 1 a 62 na TABELA 1 e TABELA 2 abaixo na parte dos exemplos.

Os compostos providos pela presente invenção são daqui em diante designados como "composto(s) de (acordo com) a presente inven-

10 ção". Um composto da presente invenção inclui um composto em qualquer forma, por exemplo em forma livre, na forma de um sal, na forma de um solvato e na forma de um sal e um solvato.

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

- 15 Tais sais incluem preferivelmente sais farmaceuticamente aceitáveis, embora sais farmaceuticamente aceitáveis são incluídos, por exemplo para fins de preparação / isolamento / purificação.

Um composto da presente invenção em forma livre pode ser convertido em um composto correspondente na forma de um sal; e vice versa.

20 sa. Um composto da presente invenção em forma livre ou na forma de um sal e na forma de um solvato pode ser convertido em um composto correspondente em forma livre ou na forma de um sal em forma não solvatada; e vice versa.

Um composto da presente invenção pode existir na forma de

25 isômeros e misturas dos mesmos; por exemplo isômeros ópticos, diastereoisômeros, adaptadores cis/trans. Um composto da presente invenção pode por exemplo conter átomos de carbono ou átomos de fósforo assimétricos e pode dessa maneira existir na forma de enatiômeros ou diastereoisômeros e misturas dos mesmos, por exemplo racematos. Um composto da presente

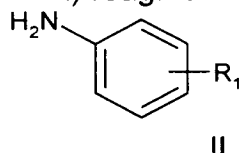
30 invenção pode estar presente na configuração (R)-, (S)- ou (R,S)- preferivelmente na configuração (R)- ou (S)- com relação a posições especificadas no composto da presente invenção.

As misturas isoméricas podem ser separadas como apropriado, por exemplo de acordo com, por exemplo analogamente, a um método como convencional, para obter isômeros puros. A presente invenção inclui um composto da presente invenção em qualquer forma isomérica e em qualquer
 5 mistura isomérica.

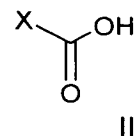
A presente invenção também inclui tautômeros de um composto da presente invenção, em que os tautômeros podem existir.

Em outro aspecto a presente invenção prove um processo para a produção de um composto de fórmula I, ou um profármaco do mesmo co-
 10 mo definido acima, compreendendo as etapas

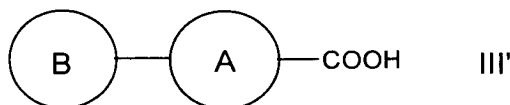
i) reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula



tal como um composto de fórmula



em que X e R₁, por exemplo e o A e o anel B, são como definido acima, e em que grupos funcionais opcionalmente são protegidos, em solvente orgâ-
 15 nico, por exemplo solvente orgânico polar, tal como DMF, por exemplo na presença de agente de acoplamento, tal como N-etil, N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, 1-hidroxi-7-aza-1,2,3-benzotriazol) e uma base, por exemplo uma amina, tal como uma amina terciária, por exemplo diisopropiletil amina,

20 ii) opcionalmente removendo grupos de proteção,

iii) isolando um composto de fórmula I ou profármaco do mesmo, em que X e R₁ são como definido acima a partir da mistura de reação, e

iv) opcionalmente ainda reagindo para obter outro composto de fórmula I ou profármaco do mesmo, por exemplo alquilando o grupo amina
 25 com um (C₁₋₄)alquilalogenida, tal como um (C₁₋₄)alquiliodeto na presença de hexametildissilazida de lítio (LiHMDS), para obter um composto de fórmula I, ou profármaco do mesmo em que A é (C₁₋₄)alquila, por exemplo antes ou

depois da etapa ii).

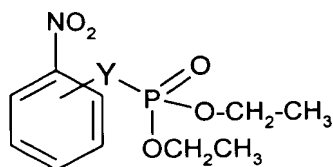
Em um intermediário de fórmula II, ou de fórmula III (materiais de partida), grupos funcionais, se presentes, opcionalmente podem ser em forma protegida ou na forma de um sal, se um grupo de formação de sal está presente. Os grupos de proteção, opcionalmente presentes, podem ser removidos em um estágio apropriado, por exemplo de acordo com, por exemplo analogamente, um método como convencional. Por exemplo, se um composto de fórmula II compreende um grupo de ácido fosfônico, o grupo de ácido fosfônico em um composto de fórmula II pode estar na forma de um grupo de alquiléster de ácido fosfônico. Os grupos alcoxi podem ser removidos, por exemplo na etapa ii), por exemplo pelo tratamento com um iodeto de trialquilsilila, tal como iodeto de trimetilsilila, em solvente orgânico, por exemplo solvente orgânico polar, por exemplo um carboidrato halogenado, tal como CH_2Cl_2 .

Um composto da presente invenção dessa maneira obtido pode ser convertido em outro composto da presente invenção, por exemplo um composto da presente invenção obtido em forma livre pode ser convertido em um sal de um composto da presente invenção e vice versa.

A reação acima é uma reação de acilação de amina e pode ser realizada como apropriado, por exemplo de acordo, por exemplo analogamente, com as reações de acilação de amina como realizadas em química orgânica.

Intermediários (materiais de partida) de fórmula II ou de fórmula III (III') são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com, por exemplo analogamente, um método como convencional ou como especificado aqui a seguir.

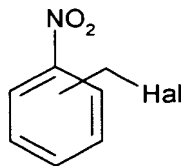
Por exemplo, um composto de fórmula II, em que R_1 é $-\text{Y}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$ por exemplo em forma esterificada, por exemplo na forma do $-\text{PO}_3\text{H}_2$ dietiléster, isto é $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, pode ser por exemplo obtido pela redução do grupo nitro em um composto de fórmula



IV

por exemplo ou hidrogenação na presença de Pd-C como um catalisador, em solvente orgânico, por exemplo solvente orgânico polar, tal como um álcool, por exemplo etanol, e isolando um composto de fórmula II, em que o grupo de ácido fosfônico está em uma forma protegida da mistura de reação.

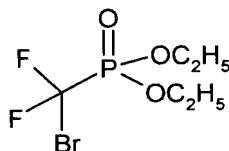
- 5 Um composto de fórmula IV pode ser por exemplo obtido reagindo um composto de fórmula



V

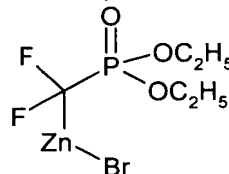
em que Hal é halogênio, por exemplo Br ou I, com trietilfosfito em solvente orgânico, tal como um solvente orgânico polar, por exemplo tolueno, e isolando um composto de fórmula IV obtido da mistura de reação.

- 10 Por exemplo, um composto de fórmula II, em que R_1 é $-\text{CF}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ ou $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ pode ser obtido reagindo um composto de fórmula

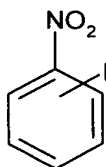


com zinco na presença de quantidades catalíticas de trimetilclorosilano em solvente orgânico, por exemplo solvente orgânico polar, tal como N,N-

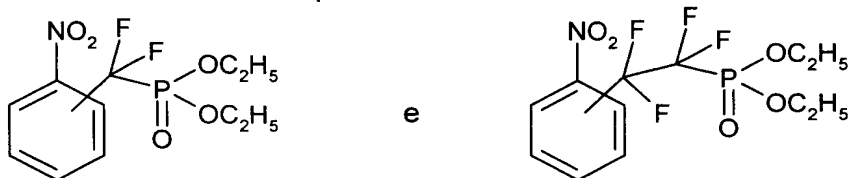
- 15 dimetilformamida, para obter um composto de fórmula



composto que é ainda reagido na presença de Cu(I)Br com um composto de fórmula

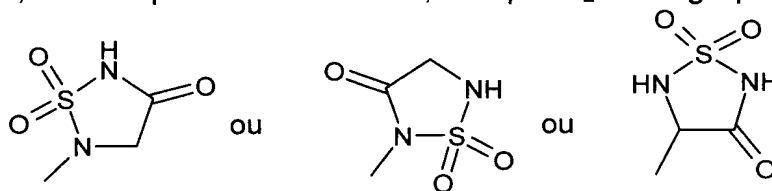


para obter uma mistura de compostos de fórmula

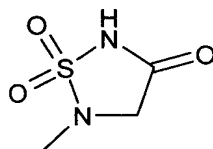


separando essa mistura, por exemplo por cromatografia, e hidrogenando o composto separado obtido na presença de Pd-C como um catalisador, em solvente orgânico, por exemplo solvente orgânico polar, tal como um álcool, por exemplo etanol, e isolando um composto de fórmula II, em que R_1 é –
 5 $CF_2-P(O)(OC_2H_5)_2$, ou $-CF_2-CF_2-P(O)(OC_2H_5)_2$, respectivamente.

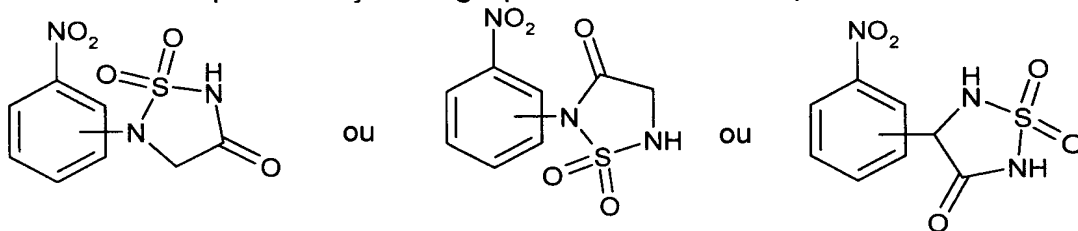
Por exemplo, um composto de fórmula II, em que R_2 é um grupo de fórmula

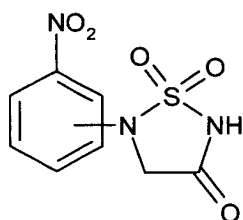


tal como a grupo de fórmula



pode ser obtido pela redução do grupo nitro em um composto de fórmula

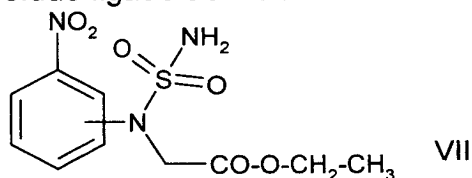




VI

por exemplo pela hidrogenação na presença de Pd-C como um catalisador, em solvente orgânico, por exemplo solvente orgânico polar, tal como um álcool, por exemplo metanol, e isolando o composto de fórmula II da mistura de reação.

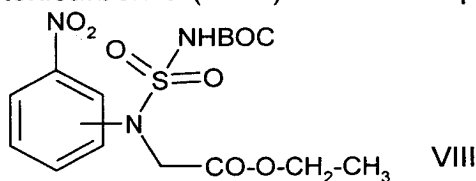
- 5 Um composto de fórmula VI pode ser por exemplo obtido pela redução do anel do resíduo ligado ao nitrobenzeno de fórmula



VII

por exemplo em solvente orgânico, por exemplo solvente orgânico polar, tal como tetraidrofurano, na presença de $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$.

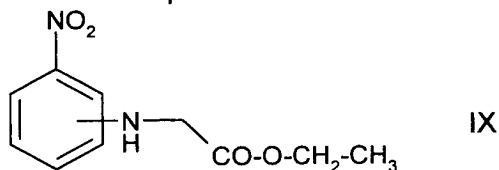
- 10 Um composto de fórmula VII pode ser por exemplo obtido removendo o grupo terc-butoxicarbonila (BOC) em um composto de fórmula



VIII

por exemplo pelo tratamento com ácido trifluoroacético diluído em um solvente orgânico, tal como H_2O .

Um composto de fórmula VIII pode ser por exemplo obtido reagindo o grupo amina em um composto de fórmula



IX

- 15 Com o produto de reação de ClSO_2NCO e terc-butanol, em solvente orgânico, por exemplo solvente orgânico apolar, tal como um carbonato halogenado, por exemplo CH_2Cl_2 , na presença de uma amina terciária,

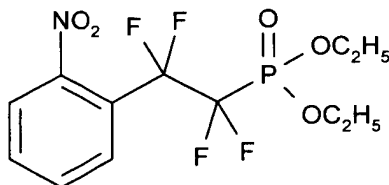
por exemplo trietilamina e isolando um composto de fórmula VIII obtido da mistura de reação.

Qualquer composto descrito aqui a seguir, por exemplo um composto da presente invenção e intermediários de fórmula II, III, III', IV, V, VI, VII, VIII e IX, podem ser preparados como apropriado, por exemplo de acordo com, por exemplo analogamente, um método como convencional, por exemplo ou como especificado aqui a seguir.

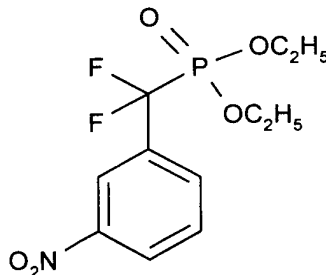
Intermediários na produção de um composto da presente invenção estão aqui a seguir também designados como um intermediário de (de acordo com) a presente invenção. Intermediários da presente invenção são parcialmente e tais intermediários novos também fazem parte da presente invenção.

Em outro aspecto a presente invenção provê um composto, tal como um intermediário da presente invenção, que é selecionado do grupo que consiste em

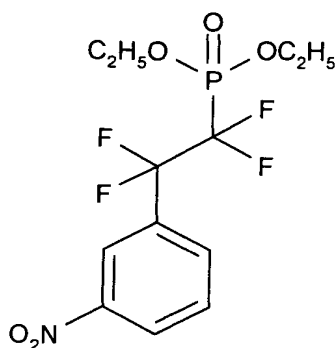
Dietil-éster de ácido [1,1,2,2-Tetrafluoro-2-(2-nitro-fenil)-etil]-fosfônico, tal como de fórmula



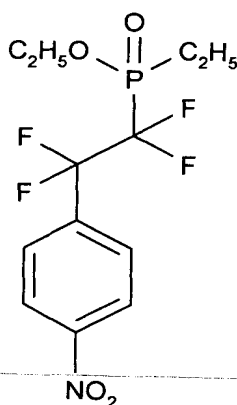
Dietil éster de ácido [Difluoro-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfônico, tal como de fórmula



Dietil éster de ácido [1,1,2,2-Tetrafluoro-2-(3-nitro-fenil)-etil]-fosfônico, tal como de fórmula



Dietil éster de ácido [1,1,2,2-Tetrafluoro-2-(4-nitro-fenil)-etil]-fosfônico, tal como de fórmula



Dietil éster de ácido [(2-Etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico,

Dietil éster de ácido [Difluoro-(2-hidroxiamino-fenil)-metil]-

5 fosfônico,

Dietil éster de ácido [(3-Etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico,

e

Dietil éster de ácido (3-nitro-feniletinil)-fosfônico;

por exemplo cujo intermediário é útil para preparar um a com-

10 posto da presente invenção.

Os compostos da presente invenção, por exemplo incluindo um composto de fórmula I, exibem atividade farmacológica e são dessa maneira úteis como produto farmacêuticos. Por exemplo, descobriu-se que os compostos da presente invenção inibem a atividade de esfingomielinase (aSMa-

15 se).

A atividade de esfingomielinase (aSMase) por exemplo pode ser determinada de acordo com o ENSAIO DE TESTE de esfingomielinase (aSMase) a seguir:

Ensaio de Teste Esfingomielinase (Asmase)

A atividade dos compostos como inibidores de esfingomielinase e ácido (aSMase) é determinada de acordo com o protocolo a seguir:

- 5 - aSMase (EC 3.1.4.12) humana recombinante é purificada de sobrenadantes de células HEK293 livre 293 transfectadas.
- A esfingomielina Bodipy-C12 de substrato de enzima (comprada de MolecularProbes) é dissolvida em DMSO a uma concentração de 1 mM. Um volume dessa solução de estoque é misturado com 9 volumes de 0,5% de Triton X-100 em água. Essa mistura é submetida à sonicação por
 - 10 10 minutos para render uma preparação micelar do substrato.
 - O inibidor é dissolvido em DMSO a concentrações graduadas.
 - A mistura de reação é preparada misturando 27,5 µl de tampão (250 mM de acetate de sódio, pH 5, contendo 1 mM EDTA) com 10 µl de solução de substrato (para render a concentração final de 20 µM de substrato) e 2,5 µl de diluições de inibidor ou DMSO como controle não inibido.
 - 15 - A reação é iniciada pela adição de 10 µl de solução de enzima (para fazer uma concentração final de 25 nM).
 - A reação é deixada para prosseguir por 1 hora a 37°C.
 - A reação é interrompida pela adição de 125 µl de isopropanol/heptano/5 M de ácido sulfúrico (40:10:1).
 - 20 - 75 µl heptano e 67 µl de água são adicionados. As amostras são misturadas e rapidamente centrifugadas para separar as camadas.
 - A partir da camada superior das amostras extraídas, 4 µl são removidos e transferidos para dentro de 200 µl de isopropanol contido nas
 - 25 cavidades de placas brancas de 96 cavidades.
 - A fluorescência é medida em uma leitora de placa Spectramax (Molecular Devices) contra isopropanol como um vazio com excitação a 485 nm e emissão a 538 nm.
 - Comparando as unidades de fluorescência nas amostras de
 - 30 controle não inibido vs. amostras contendo inibidor em concentrações graduadas, uma concentração que inibe a enzima por 50% (IC₅₀) é determinada.

Os compostos de ENSAIO DE TESTE de Esfingomielinase (aSMase) da presente invenção mostram valores de IC_{50} no nanomelular até a faixa de micromolar baixa.

Os compostos da presente invenção mostram atividade em que
 5 o ENSAIO DE TESTE de Esfingomielinase (aSMase) e são dessa maneira indicados para o tratamento de distúrbios (doenças) mediadas pela atividade de esfingomielinase (aSMase).

Distúrbios, por exemplo incluindo doenças, mediadas pela atividade de esfingomielinase (aSMase) e que são propensas a ser tratadas com
 10 sucesso com um inibidor da atividade de esfingomielinase (aSMase), por exemplo com compostos da presente invenção, incluem distúrbios, em que a atividade de esfingomielinase (aSMase) desempenha um papel causal ou contribuinte.

Tais distúrbios são preferivelmente
 15 - choque séptico,
 - doenças autoimunes, incluindo esclerose múltipla e artrite,
 - enfisema pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD),
 - fibrose cística,
 20 - aterosclerose,
 - degeneração neuronal, em particular acidente vascular cerebral e doença de Alzheimer,
 - depressão mental,
 - doenças infecciosas causadas por patógenos, tais como vírus,
 25 bactérias e parasitas
 - crescimento de tumor, em particular crescimento de melanomas.

Distúrbios mediados por esfingomielinase (aSMase) são esperados incluir por exemplo
 30 - distúrbios associados com condições do sistema imune, imune, tal como distúrbios autoimunes por exemplo incluindo doença de Graves, doença de Hashimoto (tireoidite crônica), esclerose múltipla, artrite reumatoide.

- de, artrite, gota, osteoartrite, escleroderma, síndromes de lupus, lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, psoríase, doença intestinal inflamatória, incluindo doença de Crohn, colite, por exemplo colite ulcerativa; sépsis, choque séptico, anemia hemolítica autoimune (AHA), urticária deflagradora de autoanticorpos, pemfigus, nefrite, glomerulonefrite, síndrome de Goodpastur, espondilite anquilosa, síndrome de Reiter, polimiosite, dermatomiosite, toxidade mediada por citocina, toxidade de interleucina-2, alopecia areata, uveíte, lichen planus, pemfigoide bolhoso, miastenia grave, diabetes mellitus tipo I, infertilidade mediada imune tal como insuficiência ovariana
- 5
- 10 prematura, insuficiência poliglandular, hipotireoidismo, pemphigus vulgaris, pemphigus l-oliceus, penfigus paraneoplástico, hepatite autoimune incluindo aquela associada com o vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), doença de Addison, doenças de pele autoimunes, tal como psoríase, dermatitis herpetiformis, epidermolise bolhosa, dermatose bolhosa IgA linear,
- 15 epidermolise bolhosa adquirida, doença bolhosa crônica da infância, anemia perniciosa, anemia hemolítica, vitiligo, síndromes poliglandulares autoimunes tipo I, tipo II e tipo III, Hipoparatiroidismo Autoimune, Hipofisite Autoimune, Ooforite Autoimune, Orquite Autoimune, gestacione penfigoide, penfigoide cicatricial, crioglobulinemia essencial misturada, purpura trombocitopênica
- 20 imune, síndrome de Goodpasture, neutropenia autoimune, síndrome miastênico de Eaton-Lambert, síndrome de "stiff-man", encefalomielite, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barre, degeneração cerebelar, retinopatia, esclerose biliar primária, hepatite autoimune colangite esclerosante, enteropatia glúten-sensitiva, artrite reativa, polimiositis/dermatomiosite, doença do tecido conjuntivo misturada, síndrome de Be-
- 25 chet, poliarterite nodosa alérgica anguita e granulomatose (doença de Churg-Strauss), síndrome sobreposta de vasculite poliangiite (hipersensibilidade), granulomatose de Wegener, doença de Kawasaki arterite temporal, sarcoidose, criopatias, doença de Celiac,
- 30 - distúrbios associados com inflamação,
- por exemplo incluindo distúrbios inflamatórios (crônicos), distúrbios relacionados com a inflamação dos brônquios, por exemplo incluindo bronquite,

- cervix, por exemplo incluindo cervicite, conjuntiva, por exemplo conjuntivite, esofago, por exemplo esofagite, músculo do coração, por exemplo miocardite, reto, por exemplo proctite, esclera, por exemplo esclerite, gomas, envolvendo osso, inflamação pulmonar (alveolite), vias aéreas, por exemplo asma, tal como asma brônquica, síndrome de esgotamento respiratório agudo (ARDS), distúrbios inflamatórios da pele tais como hipersensibilidade por contato, dermatite atópica; doença fibrótica (por exemplo, fibrose pulmonar), encefalite, osteólise inflamatória,
- distúrbios associados com o cérebro e os nervos,
- do sistema nervoso central como também distúrbios do sistema nervoso periférico, por exemplo distúrbios do CNS incluindo infecções do nervo central, lesões cerebrais, distúrbios cerebrovasculares e suas consequências, doença de Parkinson, degeneração corticobasal, doença neuro motora, demência incluindo ALS, esclerose múltipla, distúrbios traumáticos, incluindo trauma e consequências inflamatórias de trauma, lesão traumática do cérebro, acidente vascular cerebral, pós acidente vascular cerebral, lesão cerebral pós - traumática,
- doença cerebrovascular de pequenos vasos, distúrbios do comer; demências adicionais, por exemplo incluindo doença de Alzheimer, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal e Parkinsonismo ligado ao cromossoma 17, demências frontotemporais, incluindo doença de Pick, paralisia nuclear progressiva, degeneração corticobasal, doença de Huntington, degeneração talâmica, demência de Creutzfeldt Jakob, demência por HIV, esquizofrenia com demência, psicose de Korsakoff,
 - distúrbios relacionados ao cognitivo, tal como enfraquecimento cognitivo moderado, enfraquecimento da memória associado à idade, declínio cognitivo relacionado à idade, enfraquecimento cognitivo vascular, distúrbios de déficit de atenção, distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção, desvio de memória em crianças com deficiência de aprendizagem; condições associadas com o eixo hipotálamico-pituitário-adrenal,

- distúrbios neuronais, por exemplo incluindo distúrbios de migração neuronal, hipotonia (tonus muscular reduzido), fraqueza muscular, convulsões, atraso desenvolvimental (dificuldade de desenvolvimento físico ou mental), retardamento mental, insuficiência de crescimento, dificuldades de alimentação, linfedema, microcefalia, sintomas que afetam a cabeça e o cérebro, disfunção motora;
- distúrbios associados com o trato respiratório e o pulmão por exemplo incluindo distúrbios pulmonares, doença pulmonar crônica, aveolite fibrosada, fibrose pulmonar,
- distúrbios associados com câncer e superproliferação de células, por exemplo incluindo condições premalignas, distúrbios hiperproliferativos, câncers seja primário ou metastático, câncer cervical e metastático, câncer originário de proliferação celular descontrolada, tumores sólidos, tal como tal como described em WO02066019, incluindo câncer pulmonar de células não pequenas, câncer cervical; crescimento de tumor, linfoma, linfoma da célula B ou célula T, tumores benignos, distúrbios disproliferativos benignos, carcinoma renal, câncer esofageal, câncer do estômago, carcinoma renal, câncer da bexiga, câncer de mama, câncer do cólon, câncer pulmonar, melanoma, câncer nasofaríngeo, osteocarcinoma, câncer ovariano, câncer uterino; câncer de próstata, câncer de pele, leucemia, neovascularização de tumor, angiomas, distúrbios mielodisplásticos, insensibilidade aos sinais que induzem a morte normal (imortalidade), motilidade celular aumentada e invasividade, instabilidade genética, expressão de genes desregulada, câncer (neuro)endócrino (carcinóides), câncer do sangue, leucemias linfocíticas, neuroblastoma; câncer do tecido mole, prevenção de metástase,
- distúrbios associados com angiogênese, por exemplo incluindo capacidade insuficiente para recrutar suprimento de sangue, distúrbios caracterizados por angiogênese modificada, tumor associado à angiogênese,
- distúrbios associados com distúrbios infecciosos,

por exemplo incluindo distúrbios bacterianos, otite media, doença de Lyme, tireiodite, distúrbios virais, distúrbios parasíticos, distúrbios fúngicos, malária, por exemplo anemia devido à malária, sépsis, sépsis grave, choque séptico, por exemplo choque séptico induzido por endotoxina, choque tóxico induzido por exotoxina, choque infeccioso (séptico verdadeiro), choque séptico causado por bactérias Gram-negativas, doença inflamatória pélvica, AIDS, enterite, pneumonia; meningite, encefalite,

- distúrbios associados com distúrbios reumáticos,

por exemplo incluindo artrite, artrite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriática, artropatias do cristal, gota, pseudogota, doença de deposição de fosfato de cálcio, síndromes de lupus, lupus eritematoso sistêmico, esclerose, esclerodermia, esclerose múltipla, arteriosclerose, arterioesclerose, espondiloartropatias, esclerose sistêmica, artrite reativa, síndrome de Reiter, espondilite anquilosante, polimiosite,

15 - distúrbios associados com transplante,

por exemplo incluindo crise de rejeição ao transplante e outros distúrbios em seguida ao transplante, tal como rejeição de (xeno)transplante do órgão ou tecido, por exemplo para o tratamento de recipientes de por exemplo coração, pulmão, coração-pulmão combinados, fígado, rim, pancreático, pele, transplantes de córnea, doença de hospedeiro versus enxerto, tal como seguinte ao transplante de medula, lesão de reperfusão isquêmica.

Em outro aspecto a presente invenção provê

- um composto da presente invenção para uso como um produto farmacêutico,

25 - o uso de um composto da presente invenção como um produto farmacêutico

por exemplo para o tratamento de distúrbios mediados por atividade de esfingomielinase (aSMase).

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

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

Em outro aspecto a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção em associação com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, por exemplo veículo e/ou diluente apropriado, por exemplo incluindo agentes de enchimento, aglutinantes, disintegrantes, condicionadores de fluxo, lubrificantes, açúcares ou adoçantes, fragrâncias, conservantes, estabilizadores, agentes de umidade e/ou emulsificadores, solubilizadores, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões.

Em outro aspecto a presente invenção provê

- uma composição farmacêutica da presente invenção para uso para tratar distúrbios que são mediados por atividade de esfingomielinase (aSMase).
- o uso de uma composição farmacêutica da presente invenção para tratar distúrbios que são mediados por atividade de esfingomielinase (aSMase).

Em um aspecto adicional a presente invenção provê um método de tratar distúrbios que são mediados por atividade esfingomielinase (aSMase), por exemplo incluindo distúrbios como especificado acima, cujo tratamento compreende administrar para um sujeito com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção; por exemplo na forma de uma composição farmacêutica.

Em outro aspecto a presente invenção provê

- um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento,
- o uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento,
- por exemplo uma composição farmacêutica,
- para o tratamento de distúrbios, que são mediados pela atividade de esfingomielinase (aSMase).

O tratamento inclui tratamento e profilaxia (prevenção).

Para tal tratamento, a dosagem apropriada vai, naturalmente, variar dependendo, por exemplo, da natureza química e dos dados farmacocinéticos de um composto da presente invenção usados, o hospedeiro individual, o modo de administração e a natureza e gravidade das condições que estão sendo tratadas. Entretanto, em geral, para resultados satisfatórios em mamíferos maiores, por exemplo seres humanos, uma dosagem diária indicda inclui uma faixa

- de cerca de 0,0001 g a cerca de 1,5 g, tal como 0,001 g a 1,5 g;

- de cerca de 0,001 mg/kg em peso corporal a cerca de 20 mg/kg em peso corporal, tal como 0,01 mg/kg em peso corporal a 20 mg/kg em peso corporal,

por exemplo, administrado em doses divididas até quatro vezes por dia.

Um composto da presente invenção pode ser administrado para mamíferos maiores, por exemplo seres humanos, através de modos similares de administração do que convencionalmente usado com outros mediadores, por exemplo inibidores de peso molecular baixo, de atividade de esfingomielinase (aSMase).

Um composto da presente invenção pode ser administrado por qualquer via convencional, por exemplo enteralmente, por exemplo incluindo administração nasal, bucal, retal, oral; parenteralmente, por exemplo incluindo administração intravenosa, intrarterial, intramuscular, intracardiaca, subcutâneas, infusão intraóssea, transdérmica (difusão através da pele intacta), transmucosal (difusão através de uma membrana da mucosa), inalacional; topicamente; por exemplo incluindo administração epicutânea, intranasal, intratraqueal; intraperitoneal (infusão ou injeção na cavidade peritoneal); epidural (peridural) (injeção ou infusão no espaço epidural); intratecal (injeção ou infusão no fluido cerebrospinal); intravital (administração através do olho); ou através de aparelhos médicos, por exemplo para distribuição, por exemplo stents, por exemplo na forma de comprimidos revestidos e não revestidos, cápsulas, soluções (injetáveis), soluções de infusão, soluções sólidas, suspensões, dispersões, dispersões sólidas; por exemplo na forma de

ampolas, frascos, na forma de cremes, géis, pastas, pó de inalar, espumas, tinturas, batons, gotas, atomizadores, ou na forma de supositórios.

Para uso tópico, por exemplo, incluindo administração para o olho, resultados satisfatórios podem ser obtidos com administração local de
5 um 0,5 a 10 %, tal como 1 a 3% de concentração de substância ativa diversas vezes diariamente, por exemplo 2 a 5 times diariamente.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, ou em forma livre; opcionalmente na forma de um solvato. Um composto da presente invenção na
10 forma de um sal e/ou na forma de um solvato exibe a mesma ordem de atividade como um composto da presente invenção em forma livre.

Um composto da presente invenção pode ser usado para qualquer método ou uso como descrito aqui a seguir sozinho ou em combinação com um ou mais, pelo menos uma, outra, segunda substância de fármaco.

15 Em outro aspecto a presente invenção provê

- uma combinação de um composto da presente invenção com pelo menos uma segunda substância de fármaco;

- uma combinação farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de fármaco;

20

- uma composição farmacêutica compreendendo a composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de fármaco e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.;

- um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de fármaco, por exemplo na forma de um combinação ou composição farmacêutica, para uso em qualquer método como definido aqui a seguir, por exemplo

25

- uma combinação, uma combinação farmacêutica u uma composição farmacêutica, compreendendo um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de fármaco para uso como um produto farmacêutico;

30

- o uso como um produto farmacêutico de um composto da pre-

sente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de fármaco, por exemplo na forma de uma combinação ou composição farmacêutica;

5 - um método para tratar distúrbios mediados pela atividade de esfingomielinase (aSMase) em um sujeito com necessidade do mesmo, compreendendo co-administrar, concomitantemente ou em sequência, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de fármaco, por exemplo na forma de uma combinação ou composição farmacêutica;

10 - um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância de fármaco, por exemplo, na forma de uma combinação ou composição farmacêutica, para uso na preparação de um medicamento para uso em distúrbios mediados pela atividade de esfingomielinase (aSMase).

15 As combinações incluem combinações fixas, em que um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de fármaco estão na mesma formulação; kits, em que um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de fármaco em formulações separadas são providos na mesma embalagem, por exemplo com instruções para co-administração; e combinações livres em que um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância de fármaco são embalados separadamente, mas as instruções para administração concomitante ou sequencial são dadas.

Em outro aspecto a presente invenção provê

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

30 - uma embalagem farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção junto com instruções para a administração combinada com pelo menos uma segunda substância de fármaco;

 - uma embalagem farmacêutica compreendendo pelo menos

uma segunda substância de fármaco junto com instruções para a administração combinada com um composto da presente invenção.

O tratamento com combinações de acordo com a presente invenção pode prover melhorias em comparação com o tratamento único.

5 Em outro aspecto a presente invenção provê

- uma combinação farmacêutica compreendendo uma quantidade de um composto da presente invenção e uma quantidade de uma segunda substância de fármaco, em que as quantidades são apropriadas para produzir um efeito terapêutico sinérgico;

10 - um método para melhorar a utilidade terapêutica de um composto da presente invenção compreendendo co-administração, por exemplo concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e uma segunda substância de fármaco.

15 - um método para melhorar a utilidade terapêutica de uma segunda substância de fármaco compreendendo co-administração, por exemplo concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e uma segunda substância de fármaco.

20 Uma combinação da presente invenção e uma segunda substância de fármaco como um parceiro de combinação pode ser administrada por qualquer via convencional route, por exemplo, como estabelecido acima para um composto da presente invenção. Um segundo fármaco pode ser administrado em dosagens como apropriado, por exemplo, em faixas de dosagem que são similares àsquelas usadas para o tratamento único, ou, por
25 exemplo em caso de sinergia, mesmo abaixo das faixas de dosagem convencional.

 As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser fabricadas de acordo, por exemplo analogamente, com um
30 método como convencional, por exemplo processos de misturar, granular, revestir, dissolver ou liofilizar. As formas de unidade de dosagem podem conter, por exemplo, de cerca de 0,1 mg a cerca de 1500 mg, tal como 0,1

mg a cerca de 1000 mg.

Composições farmacêuticas compreendendo uma combinação da presente invenção e composições farmacêuticas compreendendo um segundo fármaco como descrito aqui a seguir, podem ser providos como apropriado, por exemplo de acordo com, por exemplo analogamente, um método como convencional, ou como descrito aqui a seguir para uma composição farmacêutica da presente invenção.

5 Pelo termo "segunda substância de fármaco" se quer dizer um fármaco quimioterápico, especialmente qualquer agente quimioterápico que não seja um composto da presente invenção, tal como um composto de fórmula I.

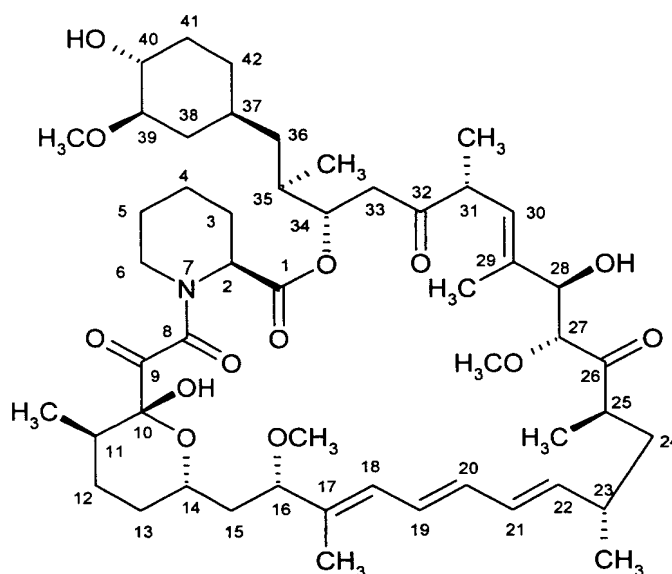
Por exemplo, uma segunda substância de fármaco como usado aqui a seguir inclui

- fármacos imunomodulatórios,
- fármacos anticâncer
- 15 - inibidores de atividade de esfingomielinase (aSMase), diferentes dos compostos da presente invenções, por exemplo incluindo anticorpos e compostos de peso molecular baixo.

Fármacos antiinflamatórios e/ou imunomodulatórios que são propensos a ser úteis em combinação com um composto da presente invenção

20 incluem por exemplo

- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de mTOR, incluindo rapamicina de fórmula



e derivados de rapamicina, por exemplo incluindo

derivados de 40-O-alkuil-rapamicina, tais como derivados de 40-O-hidroxi-alkuil-rapamicina, por exemplo derivados de 40-O-(2-hidroxi)-etil-rapamicina (everolimus), 40-O-alcóxi-alkuil-rapamicina, por exemplo 40-O-etoxietil-rapamicina (Biolomus A9),

derivados de 32-deoxo-rapamicina e derivados de 32-hidroxi-rapamicina, tal como 32-deoxorapamicina,

derivados de rapamicina 16-O-substituída tais como 16-pent-2-iniloxi-32-deoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32 (S ou R) -diidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32 (S ou R)-diidro-40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina,

derivados de rapamicina que são acilados no grupo de oxigênio na posição 40, por exemplo 40-[3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-2-metilpropanoato]-rapamicina (também conhecidos como CCI779),

derivados de rapamicina que são substituídos na posição 40 por hetrociclila, por exemplo 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (também conhecidos como ABT578),

os assim chamados rapalogs, por exemplo como descrito em WO9802441, WO0114387 e WO0364383, tal como AP23573, e os compostos descritos sob o nome Tafa-93, AP23464, AP23675 e AP23841;

- mediadores, por exemplo inibidores, de calcineurina, por exemplo ciclosporina A, FK506 (tacrolimus, Prograf®, Advagraf®), ISA-247

(voclosporina);

- ascomicinas que têm propriedades imuno repressoras, por exemplo ABT-281, ASM981;

5 - corticosteróides; por exemplo incluindo prasterona (deidroepiandrosterona), ciclofosfamida; ciclofosfamida IV (Revimmune®), azatiopreno; leflunomida; FK778, mizoribina;

- ácido ou sal micofenólico; por exemplo sódio, micofenolato de mofetila (CélulaCept®);

10 - 15-deoxispergualina ou um imunorepressor homólogo, análogo ou derivado dos mesmos;

- mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de bcr-abl tirosina cinase;

- mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de c-kit receptor tirosina cinase;

15 - mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de PDGF receptor tirosina cinase, por exemplo Gleevec (imatinib);

- mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de p38 MAP cinase,

20 - mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de VEGF receptor tirosina cinase,

- mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de PKC, por exemplo como descrito em WO0238561 ou WO0382859, por exemplo o composto do Exemplo 56 ou 70;

25 - mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de JAK3 cinase, por exemplo N-benzil-3,4-diidroxibenzilideno-cianoacetamida □-ciano-(3,4-diidroxibenzilideno)-N-benzilcinamamida (Tirfostina AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrila, em forma livre ou em forma de sal farmacologicamente aceitável, por exemplo monocitrato (também chamado

30

CP-690,550), ou um composto como descrito em WO2004052359 ou WO2005066156;

- mediadores, por exemplo agonistas ou moduladores de atividade de S1P receptor, por exemplo FTY720 opcionalmente fosforoilado ou um análogo do mesmo, por exemplo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanediol opcionalmente fosforoilado ou ácido de 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis;

- anticorpos monoclonais imunossupressivos, por exemplo, anticorpos monoclonais para receptores de leucocitos, por exemplo receptores de Blys, tais como belimumab, linfoestat B, receptor de BAFF, MHC, CD2, CD3, por exemplo visilizumab, CD4, por exemplo zanolimumab, CD7, CD8, CD11a, por exemplo efalizumab (Raptiva®), CD20, por exemplo rituximab (Rituxan®, Mabthera), ibritumomab tiuxetano conjugados para ^{111}In ou ^{90}Y (Zevalin®), ^{131}I tositumumab (Bexxar®), CD25, CD28, CD33, por exemplo gemtuzumab (Mylotarg®, CD40, por exemplo anti-CD40L ou anti CD154, tais como IDEC-131, CD45, CD52, CD54, por exemplo Alemtuzumab (Campath-I®), CD58, CD80, CD86, IL-2 receptor, por exemplo daclizumab (Zenapax®), IL6 receptor (por exemplo tocilizumab, Actemra®), IL-12 receptor, IL-17 receptor, IL-23 receptor ou seus ligantes; por exemplo anticorpos para IL-12, IL-23, tais como ABT-874, CNTO 1275 (IL-12/IL23 mAb), IL-10, tal como B-N10, por exemplo anticorpos para DNA (dsDNA) duplo filamentoso, tal como abetimus sódio (Riquent®),

- outros compostos que afetam o sistema imune, tais como

- uma molécula de ligação recombinante que tem pelo menos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou um mutante do mesmo, por exemplo uma pelo menos porção extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma juntando-se a uma sequência de proteína não -CTLA4, por exemplo CTLA4Ig (por exemplo designada ATCC 68629) ou uma mutante da mesma, por exemplo LEA29Y; ou um agente anti-CTLA4, tal como ipilimumab, ticilimumab,

- glatirameracetato (copolímero-1, Copaxone®),

- MBP8298 (um peptídeo sintético),
- laquinimod (ABR-215062),
- vacinas que têm atividade imunomodulatória, por exemplo To-
- vaxin®, NeuroVax®,
- 5 - pirfenidona,
- BG-12 (um fumarato oral),
- mediadores, por exemplo inibidores de atividades de molécula
- de adesão, por exemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ou
- 3, antagonistas de VCAM-4 ou antagonistas de VLA-4,
- 10 - mediadores, por exemplo antagonistas de atividade de CCR9,
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de MIF,
- agentes de 5-aminosalicilato (5-ASA), tais como sulfasalazina,
- Azulfidine®, Asacol®, Dipentum®, Pentasa®, Rowasa®, Canasa®, Cola-
- zal®, por exemplo fármacos contendo mesalamina; por exemplo mesalazina
- 15 em combinação com heparina;
- mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de alfa TNF-,
- tais como RPL228 (Rosanto, York Pharma), por exemplo incluindo anticor-
- pos que ligam para alfa TNF-, por exemplo infliximab (Remicade®), talidomi-
- da, lenalidomida, golimumab, adalimumab (Humira®), anticorpo monoclonal
- 20 de imunoglobulina humana total G (IgG1) que é específico para TNF alfa de ser
- humano), etanercept (Enbrel®), alefacept (Amevive®), certolizumab pegol
- (Cimzia®, CDP 870), afelimomab, AME527 (Lilly), anticorpo de domínio de
- anti-TNF PN0621,
- óxido nítrico liberadores de fármacos antiinflamatórios não este-
- 25 riodais (NSAIDs), por exemplo incluindo fármacos de inibição de COX- do-
- adores de NO- (CINOD);
- fospordiesterase, por exemplo mediadores, tal como inibidores
- de atividade de PDE4B,
- mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de caspase,
- 30 - mediadores, por exemplo agonistas, da proteína G acoplada ao
- receptor GPBAR1,
- mediadores, por exemplo inibidores, de atividade de ceramida

cinase,

- fármacos 'multi-funcionais' anti-inflamatórios' (MFAIDs), por exemplo inibidores de fosfolipase citossólica A2 (cPLA2), tais como inibidores de fosfolipase de membrana fundamentada A2 ligados a glicosaminoglicanos;

5

- antibióticos e antifúngicos, tais como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, tetraciclina, sulfonamidas, tais como sulfadiazina, sulfisoxazol; sulfonas, tais como dapsona; pleuromutilinas, fluoroquinolonas, por exemplo metronidazol, quinolonas tais como ciprofloxacina; levofloxacina; probióticos, bactérias comensais por exemplo *Lactobacillus*, *Lactobacillus reuteri*; micafungin,

10

- fármacos antivirais, tais como ribavirina, vidarabina, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, fosfato de oseltamivir, famciclovir, atazanavir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, indinavir, lamivudine, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, civacir, zidovudina, anticorpos contra a proteína RSV, por exemplo proteína RSV F, tal como palivizumab (Synagis®), motavizumab,

15

- mediadores, por exemplo inibidores do "complemento 5(a)" da proteína do sangue, tais como eculizumab, pexelizumab,

20

- agentes controladores do fósforo do soro, por exemplo carbonato de sevelamer (Renagel®), ; aglutinadores de fosfato que reduzem os altos níveis de fosfato do soro em pacientes com doença renal, tal como carbonato de lantano (Fosrenol®).

- mediadores, por exemplo agonistas, de atividade de medidor de GPBAR1, por exemplo incluindo anticorpos e compostos de peso molecular baixo;

25

- mediadores, por exemplo inibidores de atividade de ceramida cinase, por exemplo incluindo anticorpos e compostos de peso molecular baixo,

30

- anticorpos de alfa-4-integrina, por exemplo natalizumab (Tysabri®).

- uma proteína estimulante de eritropoiese, tal como epoietina

(Procrit®), EPOETIN ALFA, (Epogen®), darbepoetina alfa (Aranesp®),

- Moduladores de co-estimulação da célula T, tal como abatacept (Orencia®),

- moduladores, por exemplo inibidores, de esfingomielinase de
5 ácido (aSMase), que são diferentes dos compostos da presente invenção,

Fármacos anti-inflamatórios que são propensos a ser úteis em combinação com um composto da presente invenção incluem por exemplo agentes anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs) tais como derivados de ácido propiônico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofen, ácido tiaprofênico e tioxaprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclórico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin, e zomepirac), derivados de ácido fenâmico (ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico e ácido tolfenâmico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (diflunisal e flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam e tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) e as pirazonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); ciclooxigenase-2 (COX- 2) inibidores tais como celecoxib; inibidores do tipo fosfodiesterase IV (PDE-IV); por exemplo MN-166, antagonistas dos receptores de quimiocina, especialmente CCR1, por exemplo ZK811752 (BX-471), CCR2, e CCR3; agentes de diminuição do colesterol tais como inibidores de redutase de
25 HMG-CoA (lovastatina, simvastatina e pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, e outras estatinas), sequestrantes (colestiramina e colestipol), ácido nicotínico, derivados de ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato e benza-fibrato), e probucol; agentes anticolinérgicos tais como antagonistas de muscarínico (brometo de ipratropio); outros compostos tais como teofilina,
30 sulfasalazina e aminossalicilatos, por exemplo ácido 5-aminosalicílico e pró-fármacos do mesmo, antireumáticos, anticorpos de IgE, por exemplo omalizumab (Xolair®).

Fármacos anticâncer que são propensos a ser úteis como um parceiro de combinação com um composto da presente invenção, por exemplo propensos a ser úteis de acordo com a presente invenção, por exemplo incluem

5 i. um esteroide; por exemplo prednisona.

ii. um inibidor de adenosina cinase; que alveja, diminui ou inibe nucleobase, nucleosídeo, nucleotídeo e também metabolismos de ácido nucleico, tais como 5-iodotubercidina, que é também conhecida como 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, 5-iodo-7- β -D-ribofuranosil.

10 iii. um adjuvante; que intensifica a ligação de 5-FU-TS como também um composto que alveja, diminui ou inibe, fosfatase alcalina, tal como leucovorina, levamisol; e outros adjuvantes usados em adjuvantes de quimioterapia de câncer, tal como mesna (Uromitexan® , Mesnex®).

15 iv. Um antagonista de cortex adrenal, que alveja, diminui ou inibe a atividade do cortex adrenal e muda o metabolismo periférico de corticosteroides, resultando em uma diminuição em 17-hidroxycorticosteroides, tal como mitotana.

v. um inibidor de via de AKT, tal como um composto que alveja, diminui e inibe Akt, conhecido também como proteína cinase B (PKB), tal como deguelina, que é também conhecida como 3H-bis[1]benzopiran[3,4-b:6',5'-e]piran-7(7aH)-ona, 13,13a-diidro-9,10-dimetoxi-3,3-dimetil-, (7aS, 13aS); e tricitiribina, que é também conhecida como 1,4,5,6,8-pentaazaacenaftilen-3-amina, 1,5-diidro-5-metil-1- β -D-ribofuranosil; KP372-1 (QLT394).

25 vi. um agente alquilante, que causa alquilação de DNA e resulta em divisões nas moléculas de DNA como também reticulação de filamentos gêmeos, dessa maneira interferindo com a replicação do DNA e transcrição de RNA, tal como clorambucil, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, estramustina; nitrosueras, tal como carmustina, fotemustina, lomustina, 30 estreptozocina (estreptozotocina, STZ), BCNU; Gliadel; dacarbazina, mecloretramina, por exemplo na forma de um cloridrato, procarbazina, por exemplo na forma de um cloridrato, tiotepa, temozolomida, mustarda de nitrogênio,

mitomicina, altretamina, busulfan, estramustina, uramustina. A ciclofosfamida pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada CICLOSTIN®; ifosfamida como HOLOXAN®, temozolomida como TEMODAR®, mustarda de nitrogênio como MUSTARGEN®, estramustina como EMYCT®, estreptozocina como ZANOSAR®.

vii. um inibidor de angiogênese, que alveja, diminui e inibe a produção de novos vasos sanguíneos, por exemplo que alveja a metionina aminopeptidase-2 (MetAP-2), proteína-1 inflamatória de macrófago (MIP-1alpha), CCL5, TGF-beta, lipoxigenase, ciclooxygenase, e topoisomerase, ou que indiretamente alveja p21, p53, CDK2 e síntese de colágeno, por exemplo incluindo fumagilina, que é conhecida como ácido 2,4,6,8-decatetraenodióico, mono[(3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-[(2R,3R)-2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranyl]-1-oxaspiro[2.5]oct-6-il] éster, (2E,4E,6E,8E)- (9CI); siconina, que é também conhecida como 1,4-naftalenodiona, 5,8-dihidroxi-2-[(1R)-1-hidroxi-4-metil-3-pentenil]- (9CI); tranilast, que é também conhecido como ácido benzóico, 2-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2-propenil]amino]; ácido ursólico; suramina; bengamida ou um derivado da mesma, talidomida, TNP-470.

viii. um antiandrógeno, que bloqueia a ação de andrógenos de origem adrenal e testicular que estimula o crescimento de tecido prostático normal e maligno, tal como nilutamida; bicalutamida (CASODEX®), que pode ser formulada, por exemplo, como descrito em US4636505.

ix. um antiestrógeno, que antagoniza o efeito de estrógenos a nível de receptor de estrógeno, por exemplo incluindo um inibidor de aromatase, que inibe a produção de estrógeno, isto é, a conversão dos substratos androstenediona e testosterone para estrona e estradiol, respectivamente, por exemplo incluindo atamestano, exemestano, formestano, aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, letrozol, toremifeno; bicalutamida; flutamida; tamoxifeno, citrato de tamoxifeno; tamoxifeno; fulvestrant; raloxifeno, cloridrato de raloxifeno. O tamoxifeno pode ser por exemplo administrado na forma

como ele é comercializado, por exemplo, NOLVADEX®; e o cloridrato de raloxifeno é comercializado como EVISTA®. O fulvestrant pode ser formulado como descrito em US4659516 e é comercializado como FASLODEX®.

5 x. um agente antiipercalemia, que é usado para tratar hipercalemia, tal como hidrato de nitrato de galio (III); e pamidronato dissódio.

xi. um antimetabólito, que inibe ou rompe a síntese de DNA resultando em morte da célula. Exemplos de um antimetabólito incluem, mas não são limitados a, agentes de-metilante de DNA e antagonistas de ácido fólico, por exemplo metotrexato, pemetrexed, (permetrexed, Alimta®), raltitrexed; purinas, por exemplo 6-mercaptopurina, cladribina, clofarabina; fludarabina, tioguanina (tioguanina), 6-tioguanina, nelarabina (composto 506), tiazofurina (inibe desidrogenase de monofosfato de inosina e "pools" de trifosfato de guanosa), pentostatina (deoxicoformicina); citarabina; flexuridina; fluorouracil; 5-fluorouracil (5-FU), floxuridina (5-FUdR), capecitabina; gemcitabina; cloridrato de gemcitabina; hidroxurea (por exemplo Hydrea®); agentes de-metilantes de DNA, tais como 5-azacitidina (Vidaza®) e decitabina; deoxicitidina de fluorometileno (FmdC), 5-aza-2'-deoxicitidina, troxacitabina (análogo de citosina de isômero L), edatrexato;. Capecitabina e gemcitabina podem ser administradas por exemplo na forma comercializada, tal como

20 XELODA® e GEMZAR®.

xii. um indutor de apoptose, que induz a série normal de eventos em uma célula que leva à sua morte, por exemplo seletivamente induzindo o inibidor de mamífero ligado X de proteína de apoptose XIAP, ou por exemplo infraregulando BCL-xL; tal como etanol, 2-[[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]amino]; ácido gambógico; embelina, que é também conhecida como 2,5-cicloexadieno-1,4-diona, 2,5-diidroxil-3-undecil; trióxido arsênico trióxido arsênico (TRISENOX®).

25

xiii. um inibidor de cinase aurora, que alveja, diminui ou inibe estágios posteriores do ciclo da célula do ponto de verificação de G2/M do princípio ao fim através do ponto de verificação mitótico e mitose tardia; tal como binucleina 2, que é também conhecida como metanimidamida, N'-[1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciano-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetil.

30

xiv. um inibidor de Tirosina Cinase de Bruton (BTK); que alveja, diminui ou o desenvolvimento de célula B de ser humano e murino; tal como ácido terreico.

xv. um inibidor de calcineurina, que alveja, diminui ou inibe a via de ativação da célula T, tal como cipermetrina, que é também conhecida como ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetil-,ciano(3-fenoxifenil)metil éster; deltametrina, que é também conhecida como ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2,2-dibromoetenil)-2,2-dimetil-(S)-ciano(3-fenoxifenil)metil éster, (1R,3R); fenvalerato, que é também conhecido como ácido benzenoacético, 4-cloro- α -(1-metiletil)-ciano(3-fenoxifenil)metil éster; e Tirfostina 8; mas excluindo ciclosporina ou FK506.

xvi. um inibidor de cinase II CaM; que alveja, diminui ou inibe cinases CaM; constituintes uma família de enzimas estruturalmente relacionadas que incluem fosforilase cinase, cinase de cadeia leve de miosina, e CaM cinases I-IV; tais como ácido 5-isoquinolinossulfônico, 4-[(2S)-2-[(5-isoquinolinilsulfonil)metilamino]-3-oxo-3-(4-fenil-1-piperazinil)propil]fenil éster (9CI); benzenossulfonamida, N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi.

xvii. um inibidor de fosfatase de tirosina CD45, que alveja, diminui ou inibe os resíduos de pTyr reguladores de desfosforilação na família Src de proteína tirosina cinases, que ajuda no tratamento de uma variedade de distúrbios inflamatórios e imunes; tal como ácido fosfônico, [[2-(4-bromofenoxi)-5-nitrofenil]hidroximetil].

xviii. um inibidor de fosfatase de CDC25, que alveja, diminui ou inibe cinases dependentes de ciclina desfosforiladas superexpressas em tumores; tal como 1,4-naftalenodiona, 2,3-bis[(2-hidroietil)tio].

xix. um inibidor de cinase CHK, que alveja, diminui ou inibe a superexpressão da proteína Bcl-2 antiapoptótica; tal como debromoimenialdisina. Os alvos de um inibidor de cinase CHK são CHK1 e/ou CHK2. Um exemplo de um inibidor de cinase CHK inclui, mas não está limitado a, debromoimenialdisina.

xx. um agente controlador para regular genisteína, olomucina

e/ou tirfostinas; tal como daidzeina, que é também conhecida como 4H-1-benzopiran-4-ona, 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil); Iso-Olomoucina, e Tirfostina 1.

xxi. um inibidor de ciclooxigenase, por exemplo incluindo inibidores de Cox-2 que alveja, diminui ou inibe a enzima Cox-2 (ciclooxigenase-2); tal como 1H-indol-3-acetamida, 1-(4-clorobenzoíl)-5-metoxi-2-metil-N-(2-feniletil); 5-alquila substituída ácido 2-arilaminofenilacético e derivados, por exemplo celecoxib (CELEBREX®), rofecoxib (VIOXX®), etoricoxib, valdecoxib; ou um ácido 5-alkil-2-arilaminofenilacético, por exemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib; e celecoxib.

xxii. um inibidor de cinase cRAF, que alveja, diminui ou inibe a supra regulação de selectina E e adesão vascular da molécula-1 induzida por TNF; tal como 3-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzilideno)-5-iodo-1,3-diidroindol-2-ona; e benzamida, 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]. Cinases Raf desempenham um papel importante como cinases reguladores de sinal como extracelular na diferenciação, proliferação e apoptose da célula. Um alvo de inibidor de cinase cRAF inclui, mas não está limitado, a RAF1. Os inibidores de cinase RAF por exemplo incluem compostos como descrito em WO2005028444 ou WO0009495.

xxiii. um inibidor de cinase dependente de ciclina, que alveja, diminui ou inibe a cinase dependente de ciclina de desempenhar um papel na regulação do ciclo de célula de mamífero; tal como N9-isopropil-olomoucina; olomoucina; purvalanol B, que é também conhecido como ácido benzóico, 2-cloro-4-[[2-[[[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-9-(1-metiletil)-9H-purin-6-il]amino]- (9CI); roascovitina; indirubina, que é também conhecido como 2H-indol-2-ona, 3-(1,3-diidro-3-oxo-2H-indol-2-ilideno)-1,3-diidro-; quenpaulona, que é também conhecido como indol[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-ona, 9-bromo-7,12-diidro-; purvalanol A, que é também conhecido como 1-Butanol, 2-[[6-[(3-clorofenil)amino]-9-(1-metiletil)-9H-purin-2-il]amino]-3-metil-, (2R)-; indirubin-3'-monooxíma. O progresso do ciclo da célula é regulado por uma série de eventos sequenciais que incluem a ativação e subsequente inativação de cinases dependentes de ciclina (Cdks)

e ciclinas. Cdk's são um grupo de serina/treonina cinases que formam complexos heterodiméricos ativos ligando-se às suas subunidades, ciclinas reguladoras. Exemplos de alvos de um inibidor de cinase dependente de ciclina, mas não são limitados a, CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3beta, e ERK.

xxiv. um inibidor de protease de cisteína, que alveja, diminui ou inibe a protease de cisteína que desempenha um papel vital na renovação e apoptose celular de mamíferos; tal como 4-morfolinacarboxamida, N-[(1S)-3-fluoro-2-oxo-1-(2-feniletil)propil]amino]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil].

xxv. um intercalador de DNA, que liga para o DNA e inibe DNA, RNA, e a síntese de proteína; tal como plicamicina, dactinomicina.

xxvi. um quebrador de filamento de DNA, que causa cisão do filamento de DNA e resulta em inibição da síntese de DNA, inibição de RNA e síntese de proteína; tal como bleomicina.

xxvii. um inibidor de E3 Ligase, que alveja, diminui ou inibe a E3 ligase que inibe a transferência de cadeias ubiquitinas para proteínas, marcando-se para degradação no proteassoma; tal como N-((3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil)propionil)sulfanilamida.

xxviii. um hormônio endócrino, que atua principalmente na glândula pituitária causa a supressão de hormônios em machos, o efeito líquido sendo uma redução de testosterona a níveis de castração; em fêmeas, ambas as sínteses de estrógeno e andrógeno ovarianos sendo inibidas; tais como leuprolida; megestrol, acetato de megestrol.

xxix. compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade da família do fator de crescimento epidérmico de receptor tirosina cinases (EGFR, ErbB2, (HER-2), ErbB3, ErbB4 como homo- ou heterodímeros), tais como compostos, proteínas ou anticorpos que inibem membros da família de receptor tirosina cinase EGF, por exemplo receptor de EGF, ErbB1, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou liga para EGF ou ligantes relacionados a EGF, e são em particular aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genericamente e especificamente descritos em WO9702266, por exemplo o composto do exemplo 39, EP0564409, WO9903854, EP0520722, EP0566226,

EP0787722, EP0837063, US5747498, WO9810767, WO9730034, WO9749688, WO9738983 e, especialmente, WO9630347, por exemplo um composto conhecido como CP 358774, WO9633980, por exemplo a composto conhecido como ZD 1839; e WO9503283, por exemplo a composto conhecido como ZM105180, Zemab®, por exemplo incluindo o inibidor de 5 tirosina cinase de atuação dual (ErbB1 e ErbB2) lapatinib (GSK572016), por exemplo lapatinib ditosilato; AEE788, panituzumab, trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab (Erbix®), gefitinib, OSI-774, CI-1033, EKB8569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3, derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina que são por exemplo descritos em WO03013541, 10 erlotinib, vatanalib, gefitinib. Erlotinib pode ser administrado na forma como ele é comercializado, por exemplo TARCEVA®, e gefitinib como IRESSA®, contra anticorpos monoclonais de ser humano o receptor de crescimento epidérmico incluindo ABX-EGFR.

15 xxx. um inibidor de tirosina cinase EGFR, PDGFR; tal como inibidores de cinase de EGFR, por exemplo zalutumumab, tirfostina 23, tirfostina 25, tirfostina 47, tirfostina 51 e tirfostina AG 825; 2-propenamida, 2-ciano-3-(3,4-diidroxifenil)-N-fenil-(2E); tirfostina Ag 1478; lavendustina A; 3-piridinoacetona, α -[(3,5-diclorofenil)metileno]-, (α Z); um exemplo de um 20 inibidor de tirosina cinase EGFR, PDGFR por exemplo inclui tirfostina 46, ZK222584. inibidor de tirosina cinase PDGFR incluindo tirfostina 46, SU101. Os alvos de um inibidor de cinase EGFR incluem guanilil ciclase (GC-C) HER2, EGFR, PTK e tubulina.

xxx. um inibidor de farnesiltransferase, que alveja, diminui ou 25 inibe a proteína Ras; tal como ácido a-hidroxifarnessilfosfônico, ácido butanóico, 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-amino-3-mercaptopropil]amino]-3-metilpentil]oxi]-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-4-(metilsulfonil)-,1-metiletil éster, (2S); manumicina A; L-744,832 ou DK8G557, tipifarnib (R115777), SCH66336 (lonafarnib), BMS-214662,

30 xxxii. um inibidor de cinase Flk-1, que alveja, diminui ou inibe a atividade da tirosina cinase Flk-1; tal como 2-propenamida, 2-ciano-3-[4-hidroxi-3,5-bis(1-metiletil)fenil]-N-(3-fenilpropil)-(2E). Um alvo de um inibidor

de cinase Flk-1 inclui, mas não está limitado a, KDR.

xxxiii. um inibidor de cinase-3 (GSK3) de síntese de Glycogen, que alveja, diminui ou inibe a cinase-3 (GSK3) de síntese de glicogeno; tal como indirubin-3'-monooxíma. A Cinase-3 de Síntese de Glicogênio (GSK-3; tau proteína cinase I), uma proteína cinase serina/treonina altamente conservada, ubiquitariamente expressa, está envolvida nas cascatas de transdução de sinal de processos celulares múltiplos, que é uma proteína cinase que foi mostrada como sendo envolvida na regulação de uma série de funções celulares, incluindo síntese de proteína, proliferação de célula, diferenciação de célula, montagem/desmontagem de microtúbulo e apoptose.

xxxiv. um inibidor de deacetilase histona (HDAC), que inibe a deacetilase histona e que possui atividade antiproliferativa; tal como compostos descritos em WO0222577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, e N-hidroxi-3-[4-[[[(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida e sais dos mesmos farmacologicamente aceitáveis; ácido suberoilânido hidroxâmico (SAHA); ácido [4-(2-amino-fenilcarbamoil)-benzil]-carbâmico piridina-3-ilmetil éster e derivados dos mesmos; ácido butírico, piroxamida, tricostatina A, oxamflatina, apicidina, depsipeptídeo (FK228); depudecina; trapoxina, toxina HC, que é um tetrapeptídeo cíclico (ciclo-[prolil-alinil-alanil-2-amino-8-oxo-9,10-epoxidecanoil]); fenilbutirato de sódio, ácido suberoilânido hidroxâmico, ácido suberoil bis-hidroxâmico; Tricostatina A, BMS-27275, piroxamida, FR-901228, ácido valproico, PDX101, Savicol®.

xxxv. um inibidor de HSP90, que alveja, diminui ou inibe a atividade de ATPase intrínseca de HSP90; degrada, alveja, diminui ou inibe as proteínas clientes de HSP90 através da via de ubiquitina proteossoma. Os compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de ATPase intrínseca de HSP90 são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem a atividade de ATPase de HSP90, por exemplo um derivado de geldanamicina; 17-alilamino-geldanamicina, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), outros compostos relacionados à geldanamicina; inibidores de radicicol e HDAC. Outros exemplos de um inibidor de HSP90 inclui geldanami-

cina, 17-demetoxi-17-(2-propenilamino). Alvos indiretos potenciais de um inibidor de HSP90 incluem FLT3, BCR-ABL, CHK1, CYP3A5*3 e/ou NQ01*2. Nilotinib é um exemplo de um inibidor de tirosina cinase BCR-ABL.

xxxvi. um inibidor de cinase I-kappa B-alpha (IKK), que alveja, diminui ou inibe NF-kappaB, tal como 2-propenenitrilA, 3-[(4-metilfenil)sulfonil]-(2E).

xxxvii. um inibidor de tirosina cinase receptor de insulina, modula as atividades da proteína fosfatidilinositol 3-cinase, associada ao microtúbulo, e cinases S6; tais como ácido hidroxil-2-naftalenilmetilfosfônico, LY294002.

xxxviii. um inibidor de cinase c-Jun (JNK) de cinase de terminal N, que alveja, diminui ou inibe a cinase Jun de terminal N; tal como pirazolantrona e/ou epigallocatequina galato. A cinase Jun de terminal N (JNK), uma cinase de proteína dirigida para serina, está envolvida na fosforilação e ativação de c-Jun e ATF2 e desempenha um papel significativo no metabolismo, crescimento, diferenciação de célula e apoptose. Um alvo para o inibidor de cinase JNK inclui, mas não está limitado a, DNMT.

xxxix. um agente de ligação de microtúbulo, que atua rompendo a rede microtubular que é essencial para a função celular mitótica e de interfase; tal como vinca alcaloides, por exemplo vinblastina, sulfato de vinblastina; vincristina, sulfato de vincristina; vindesina; vinorelbina; taxanos, tais como taxanos, por exemplo docetaxel; paclitaxel; discodermolidos; colquicina, epotilonas e derivados dos mesmos, por exemplo epotilona B ou um derivado da mesma. O paclitaxel é comercializado como TAXOL®; docetaxel como TAXOTERE®; sulfato de vinblastina como VINBLASTIN R.P®; e sulfato de vincristina como FARMISTIN®. Também incluídas estão as formas genéricas de paclitaxel como também várias formas de dosagem de paclitaxel. As formas genéricas de paclitaxel incluem, mas não estão limitadas a, cloridrato de betaxolol. Várias formas de dosagem de paclitaxel incluem, mas não estão limitadas a paclitaxel de nanopartícula de albumina comercializado como ABRAXANE®; ONXOL®, CYTOTAX®. O discodermolido pode ser obtido, por exemplo, como descrito em US5010099. Também incluídos estão os derivados de Epotholine que estão descritos em US6194181, WO98/0121,

WO9825929, WO9808849, WO9943653, WO9822461 and WO0031247. Especialmente preferidos são Eptolina A e/ou B.

5 xi. um inibidor de proteína cinase ativado por mitógeno (MAP), que alveja, diminui ou inibe a proteína ativada por Mitógeno, tal como benzenossulfonamida, N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi. As proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAP) são um grupo de proteínas serinas/treoninas cinases que são ativadas em resposta a uma variedade de estímulos extracelulares e mediam a transdução de sinal da superfície da célula para o núcleo. Elas regulam diversos
10 fenômenos celulares fisiológicos e patológicos, incluindo inflamação, morte de célula apoptótica, transformação oncogênica, invasão da célula de tumor, e metástase.

 xli. um inibidor de MDM2, que alveja, diminui ou inibe a interação de MDM2 e o supressor de tumor p53; tal como trans-4-iodo, 4'-boranilcalcona.
15

 xlii. um inibidor de MEK, que alveja, diminui ou inibe atividade de cinase MAP da cinase MEK; tal como sorafenib, por exemplo Nexavar® (tosilato de sorafenib), butanedinitrila, bis[amino[2-aminofenil]tio]metileno]. Um alvo de um inibidor de MEK inclui, mas não está limitado a ERK. Um alvo
20 indireto de inibidor de MEK inclui, mas não está limitada a, ciclina D1.

 xlili: um inibidor de metaloproteinase de matriz (MMP), que alveja, diminui ou inibe uma classe de enzima de protease que seletivamente catalisa a hidrólise de ligações de polipeptídeos incluindo as enzimas MMP-2 e MMP-9 que estão envolvidas na promoção da perda da estrutura do tecido
25 ao redor dos tumores e facilitando o crescimento, a angiogênese e metástase do tumor, tal como actinonina, que é também conhecida como butanodiamida, N-4-hidroxi-N1-[(1S)-1-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-2-metilpropil]-2-pentil-, (2R)-(9Cl); epigallocatequina galato; inibidores de colágeno peptidomimético e não peptidomimético; derivados de tetraciclina, por
30 exemplo, inibidor batimastato de hidroxamato peptidomimético; e seus derivados, prinomastat, metastat, neovastat, tanomastat, TAA211, BMS-279251, BAY 12-9566, MMI270B ou AAJ996 análogos oralmente biodisponíveis.

vel. Um alvo de um inibidor de MMP inclui, mas não está limitada, polipeptídeo deformilase.

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

xlv. um inibidor de cinase de p38 MAP, incluindo um inibidor de cinase SAPK2/p38; que alveja, diminui ou inibe p38-MAPK, que é um membro da família MAPK, tal como fenol, 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]. Um exemplo de inibidor de cinase SAPK2/p38 inclui, mas não está limitado a, benzamida, 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]. Um membro da família MAPK é uma serina/treonina cinase ativada por fosforilação de resíduos de tirosina e treonina. Essa cinase é fosforilada e ativada muitos estresses celulares e estímulos inflamatórios, que se acredita esteja envolvida na regulação de respostas celulares importantes tais como apoptose e reações inflamatórias.

xlvi. um inibidor de tirosina cinase p56, que alveja, diminui ou inibe a tirosina cinase p56, que é uma enzima que é uma tirosina cinase da família src linfóide específica crítica para o desenvolvimento e ativação da célula T; tal como damnacantal, que é também conhecida como 2-antracenocarboxaldeído,9,10-diidro-3-hidroxi-1-metoxi-9,10-dioxo, Tirfostina 46. Um alvo de um inibidor de tirosina cinase p56 inclui, mas não está limitado a, Lck. Lck está associado com os domínios citoplásmicos de CD4, CD8 a cadeia beta do receptor IL-2, e acha-se que esteja envolvido nas etapas iniciais da ativação da célula T mediada por TCR.

xlvii. um inibidor de tirosina cinase PDGFR; que alveja, diminui ou inibe a atividade dos receptores tirosinas cinases C-kit (parte da família PDGFR), tal como que alveja, diminui ou inibe a atividade do receptor tirosina cinase da família c-Kit, especialmente inibindo o receptor c-Kit. Exemplos dos alvos de um inibidor de tirosina cinase PDGFR incluem, mas não são

limitados a PDGFR, FLT3 e/ou c-KIT; tal como tirfostina AG 1296; tirfostina 9; 1,3-butadieno-1,1,3-tricarbonitrila, 2-amino-4-(1H-indol-5-il); derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo, imatinib, IRESSA®, MLN518. PDGF desempenha um papel central na regulação da proliferação celular, quimiotaxia, e sobrevivência em células normais bem como em vários estados de doença tal como câncer, aterosclerose, e doença fibrótica. A família PDGF é composta de isoformas diméricas (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, e PDGF-DD), que exerce seus efeitos celulares pela ligação diferencial de dois receptores tirosinas cinases. PDGFR- α e PDGFR- β têm massas moleculares de ~170 e 180 kDa, respectivamente.

xlviii. um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase; que alveja, diminui ou inibe PI 3-cinase; tal como wortmanina, que também é conhecida como é 3H-furo[4,3,2-de]indeno[4,5-h]-2-benzopiran-3,6,9-triona, 11-(acetilóxi)-1,6b,7,8,9a,10,11,11b-octahidro-1-(metoximetil)-9a,11b-dimetil-, (1S,6bR,9aS,11R,11bR)- (9CI); 8-fenil-2-(morfolin-4-il)-cromen-4-ona; quercetina, diidrato de quercetina. Atividade de PI 3-cinase tem sido mostrada com aumento em resposta a vários estímulos de fator hormonal e de crescimento, incluindo insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento tipo insulina, fator de crescimento epidérmico, fator de estimulação de colônia e fator de crescimento de hepatócitos, e tem sido implicada em processos relacionados a crescimento celular e transformação. Um exemplo de um alvo de um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase inclui, mas não é limitado a, Pi3K.

xlix. um inibidor de fosfatase; que alveja, diminui ou inibe a fosfatase; tal como ácido cantarídico; cantaridina; e L-leucinamida, N-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-L- α -glutamil-(E). Fosfatases removem o grupo fosforila e restaura a proteína ao seu estado original desfosforilado. Então, o ciclo de fosforilação-desfosforilação pode ser considerado como uma molécula "liga-desliga".

l. um agente de platina; que contém platina e inibe síntese de DNA pela formação de reticulação interfita e intrafita de moléculas de DNA; tal como carboplatinaa; cisplatinaa; oxaliplatinaa; cisplatinaa; satraplatina e

interfilamento e reticulação interfilamento de moléculas de DNA; tal como carboplatina; cisplatina; oxaliplatina; cisplatina; satraplatina e agentes de platina, tal como ZD0473, BBR3464. Carboplatina pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é marcada, por exemplo CARBOPLAT®; e oxaliplatina como ELOXATIN®.

li. um inibidor de proteína fosfatase, incluindo um inibidor PP1 e PP2 e um inibidor de tirosina fosfatase; que alveja, diminui ou inibe a proteína fosfatase. Exemplos de um inibidor PP1 e PP2A incluem ácido cantarídico e/ou cantaridina. Exemplos de um inibidor de tirosina fosfatase incluem, mas não são limitados a, oxalato de L-P-bromotetramisol; 2(5H)-furanona,4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-(1-oxohexadecil)-, (5R); e ácido benzilfosfônico.

O termo "um inibidor PP1 ou PP2", como usado aqui a seguir, se refere a um composto que alveja, diminui ou inibe proteínas fosfatases Ser/Thr. Fosfatases tipo I, que inclui PP1, podem ser inibidas por duas proteínas de calor estável conhecidas como Inibidor-1 (I-1) e Inibidor -2 (I-2). Eles preferencialmente desfosforilam uma subunidade de fosforilase cinase. Fosfatases tipo II são subdivididas em classes de fosfatases espontaneamente ativas (PP2A), Ca^{2+} -dependente (PP2B), e Mg^{2+} -dependente (PP2C).

O termo "inibidor de tirosina fosfatase", como usado aqui, se refere a um composto que alveja, diminui ou inibe a tirosina fosfatase. Proteína tirosina fosfatases (PTPs) são adições relativamente recentes à família fosfatase. Elas removem os grupos fosfato dos resíduos de tirosina fosforiladas das proteínas. PTPs exibem diversas características estruturais e desempenham papéis importantes na regulação da proliferação celular, diferenciação, adesão e motilidade celular, e função citoesqueleto. Exemplos de alvos de um inibidor de tirosina fosfatase incluem, mas não são limitados a, fosfatase alcalina (ALP), heparanase, PTPase, e/ou fosfatase de ácido prostático.

lii. um inibidor PKC e um inibidor delta cinase PKC.

O termo "um inibidor PKC", como usado aqui a seguir, se refere a um composto que alveja, diminui ou inibe proteína cinase C bem como suas isoenzimas. Proteína cinase C (PKC), um ubíquo, enzima dependente de fosfolípido, é envolvida em transdução de sinal associada com prolifera-

ção celular, diferenciação e apoptose. Exemplos de um alvo de um inibidor PKC incluem, mas não são limitados a, MAPK e/ou NF-kappaB. Exemplos de um inibidor PKC incluem, mas não são limitados a, 1-H-pirrólo-2,5-diona,3-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-3-il]-4-(1H-indol-3-il); bisindolil-
 5 maleimida IX; esfingosina, que é conhecida como 4-octadeceno-1,3-diol, 2-amino-, (2S,3R,4E)- (9CI); estaurosporina, que é conhecida como 9,13-Epóxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrólo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona, derivados de estaurosporina tais como descritos em EP0296110, por exemplo, midoestaurina; 2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metóxi-9-metil-11-
 10 (metilamino)-(9S,10R,11R,13R)-(9CI); tirfostina 51; hipericina, que é conhecida como fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona, 1,3,4,6,8,13-hexahidróxi-10,11-dimetil-, enzastaurina (LY317615) éstereoisômero, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; Ilmofosina ; RO 318220 e RO 320432; GO 6976 ; Isis 3521; LY333531/LY379196.

15 O termo "um inibidor de cinase PKC delta", como usado aqui a seguir, se refere a um composto que alveja, diminui ou inibe as isozimas delta de PKC. A isozima é uma isozima PKC convencional e é Ca^{2+} -dependente. Um exemplo de um inibidor de cinase PKC delta inclui, mas não é limitado a, Rottlerina, que também é conhecida como 2-Propen-1-ona,
 20 1-[6-[(3-acetil-2,4,6-trihidróxi-5-metilfenil)metil]-5,7-dihidróxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-il]-3-fenil-, (2E).

liii. um inibidor de síntese de poliamina; que alveja, diminui ou inibe poliaminas espermidina; tal como DMFO, que também é conhecido como (-)-2-difluorometilornitina; N1, N12-dietilspermina 4HCl. As poliaminas
 25 espermidina e espermina são de vital importância para proliferação celular, embora seu mecanismo de ação preciso não seja claro. Células tumorais têm uma homeostase de poliamina alterada refletida por atividade elevada de enzimas e poliamina elevada.

liv. um inibidor de proteosoma; que alveja, diminui ou inibe a proteasoma, tal como aclacinomicina A; gliotoxina; PS-341; MLN 341; bortezomib; velcade. Exemplos de alvos de um inibidor de proteosoma incluem, mas não são limitados a, O(2)(-)-gerando NADPH oxidase, NF-kappaB, e/ou far-

nesiltransferase, geraniltransferase I.

lv. um inibidor de PTP1B; que alveja, diminui ou inibe PTP1B, um inibidor de proteína tirosina cinase; tal como L-leucinamida, N-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-L- α -glutamil-, (E).

- 5 lvi. um inibidor de proteína tirosina cinase incluindo um inibidor da família tirosina cinase SRC; um inibidor de tirosina cinase Syk; e um inibidor de tirosina cinase JAK-2 e/ou JAK-3;

O termo "um inibidor de proteína tirosina cinase", como usado aqui a seguir, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a proteí-
 10 na tirosina cinase. Proteínas tirosina cinases (PTKs) desempenham um papel importante na regulação da proliferação celular, metabolismo, migração e sobrevivência. Elas são classificadas como receptor PTKs e não-receptor PTKs. Receptor PTKs contém uma cadeia de polipetídeo simples com um segmento de transmembrana. A extremidade extracelular deste segmento
 15 contém uma alta afinidade de domínio ligando-ligação, enquanto a extremidade citoplásmica compreende o núcleo catalítico e as sequências regulatórias. Exemplos de alvos de um inibidor de tirosina cinase incluem, mas não são limitados a, ERK1, ERK2, tirosina cinase de Bruton (Btk), JAK2, ERK 1/2, PDGFR, e/ou FLT3. Exemplos de alvos indiretos incluem, mas não são limi-
 20 tados a, TNF α , NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1, e/ou E-selectina. Exemplos de um inibidor de tirosina cinase incluem, mas não são limitados a, tirfostina AG 126; tirfostina Ag 1288; tirfostina Ag 1295; geldanamicina; e genisteína.

Tirosinas cinases não-receptoras de incluem membros das famílias Src, Tec, JAK, Fes, Abl, FAK, Csk, e Syk. Elas estão localizados no citoplasma bem como no núcleo. Elas exibem regulação cinase distinta, substrato de fosforilação e função. Desregulação dessas cinases também foram ligadas a diversas doenças humanas.

O termo "um inibidor tirosina cinase da família SRC", como usado aqui a seguir, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe SRC.
 30 Exemplos de um inibidor de tirosina cinase da família SRC incluem, mas não são limitados a, PP1, que também é conhecido como 1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-4-amina, 1-(1,1-dimetiletil)-3-(1-naftalenila); e PP2, que também é conhecido como 1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 3-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletila).

5 O termo "um inibidor de tirosina cinase Syk", como usado aqui a seguir, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe Syk. Exemplos de alvos para um inibidor de tirosina cinase Syk incluem, mas não são limitados a, Syk, STAT3, e/ou STAT5. Um exemplo de um inibidor de tirosina cinase Syk inclui, mas não é limitado a, piceatanol, que também é conhecido como 1,2-benzenodiol, 4-[(1E)-2-(3,5-dihidroxifenil)etenila].

10 O termo "um inibidor de tirosina cinase Janus (JAK-2 e/ou JAK-3)", como usado aqui a seguir, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe tirosina cinase janus. Inibidores de tirosina cinase Janus são agentes antileucêmicos com propriedades antitrombóticas, antialérgicas e imunossupressoras. Alvos de um inibidor de tirosina cinase JAK-2 e/ou JAK-3
15 incluem, mas não são limitados a, JAK2, JAK3, STAT3. Um alvo indireto de um inibidor de tirosina cinase JAK-2 e/ou JAK-3 inclui, mas não é limitado a CDK2. Exemplos de um inibidor de tirosina cinase JAK-2 e/ou JAK-3 incluem, mas não são limitados a, Tirfostina AG 490; e 2-naftil vinil cetona.

20 Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de membros da família c-Abl e seus produtos de fusão de gene, por exemplo, incluem PD180970 ; AG957; ou NSC 680410.

25 lvii. um retinóide; que alveja, diminui ou inibe receptores dependentes de retinóide; tal como isotretinoína, tretinoína, alitretinoína, bexaroteno, por exemplo incluindo um agente que interage com elementos responsivos ao ácido retinoico em DNA, tal como isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico).

30 lviii. um inibidor de elongação de RNA polimerase II; que alveja, diminui ou inibe cinase P70S6 citosólica e nuclear estimulada por insulina em células CHO; alveja, diminui ou inibe transcrição de RNA polimerase II , que pode ser dependente em caseína cinase II; e alveja, diminui ou inibe quebra da vesícula germinal em oócitos bovinos; tal como 5,6-dicloro-1-beta-D-ribofuranossilbenzimidazol.

lvix. um inibidor de serina/treonina cinase; que inibe serina/treonina cinases; tal como 2-aminopurina. Um exemplo de um alvo de um inibidor de serina/treonina cinase inclui, mas não é limitado a, proteína cinase dependente de dsRNA (PKR). Exemplos de alvos indiretos de um inibidor de serina/treonina cinase incluem, mas não são limitados a, MCP-1, NF-kappaB, eIF2alfa, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, eritropoietina, e/ou CYP1A1.

lx. um inibidor de biossíntese esterol; que inibe a biossíntese de esterol tal como colesterol; tal como terbinadina. Exemplos de alvos para um inibidor de biossíntese de esterol incluem, mas não são limitados a, epoxidase esqualeno, e CYP2D6. Um exemplo de um inibidor de biossíntese esterol inclui, mas não é limitado a, terbinadina.

lxi. um inibidor topoisomerase; incluindo um inibidor de topoisomerase I e um inibidor de topoisomerase II. Exemplos de um inibidor de topoisomerase I incluem, mas não são limitados a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecano e seus análogos, 9-nitrocarnptotecina e o conjugada de camptotecina macromolecular PNU-166148 (composto A1 em WO9917804); 10-hidroxycarnptotecina por exemplo o sal de acetato; idarrubicina, por exemplo o cloridrato; irinotecano, por exemplo o cloridrato; etoposídeo; teniposídeo; topotecano, cloridrato de topotecano; doxorrubicina; epirubicina, cloridrato de epirubicina; 4'-epidoxorrubicina, mitoxantrona, mitoxantrona, por exemplo o cloridrato; daunorrubicina, cloridrato de daunorrubicina, valrubicina, dasatinib (BMS-354825). Irinotecano pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é marcado, por exemplo, sob o nome comercial CAMPTOSAR®. Topotecano pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é marcado, por exemplo sob o nome comercial HYCAMTIN®. O termo "inibidor de topoisomerase II", como usado aqui a seguir, inclui, mas não é limitado a, antraciclinas, tal como doxorrubicina, incluindo formulação lipossômica, por exemplo, CAELYX®, daunorrubicina, incluindo formulação lipossômica, por exemplo, DAUNOSOME®, epirubicina, idarrubicina e nemorrubicina; as antraquinonas mitoxantrona e losoxantrona; e as podofilotoxinas etoposídeo e teniposídeo. Etoposídeo é marcado como E-

TOPOPHOS®; teniposídeo como VM 26-BRISTOL®; doxorubicina como ADRIBLASTIN® ou ADRIAMYCIN®; epirubicina como FARMORUBICIN® idarrubicina como ZAVEDOS®; e mitoxantrona como NOVANTRON®.

5 Ixii. inibidor de tirosina cinase VEGFR; que alveja, diminui e/ou
 inibe os fatores de crescimento angiogênicos conhecidos e citocinas envol-
 vidas na modulação de angiogênese normal e patológica. A família VEGF
 (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) e seu correspondente receptor tirosi-
 na cinase [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR), e VEGFR-3 (Flt-4)] de-
 10 sempenham um papel superior e indispensável na regulação de múltiplas
 faces dos processode angiogênicos e limfangiogênico. Um exemplo de um
 inibidor de tirosina cinase VEGFR inclui 3-(4-dimetilaminobenzilidenil)-2-
 indolinona. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do re-
 ceptor tirosina cinase VEGF, inibem um receptor VEGF ou ligam ao VEGF, e
 são, em particular, aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais
 15 genericamente e especificamente descritos em WO9835958, por exemplo,
 1- (4- cloroanilino)-4- (4-piridilmetil) ftalazina ou um sal farmaceuticamente
 aceitável do mesmo, por exemplo, o succinata, ou em WO0009495,
 WO0027820, WO0059509, WO9811223, WO0027819 e EP0769947; por
 exemplo aqueles como descrito por M. Prewett e outros em *Cancer Resear-*
 20 *ch* 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan e outros em *Proc. Natl. Acad. Sci. U-*
SA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996, por Z. Zhu e outros em *Cancer*
Res. 58,1998,3209-3214, e por J. Mordenti e outros em *Toxicologic Patho-*
logy, Vol. 27, nº 1, pp 14-21,1999; em WO0037502 e WO9410202; Angiosta-
 tina, descrita por M. S. O'Reilly e outros, *Célula* 79,1994,315-328; Endostati-
 25 na desscrita por M. S. O'Reilly e outros, *Célula* 88,1997,277-285; amidas de
 pacido antranílico; ZD4190; ZD6474 (vandetanib); SU5416; SU6668,
 AZD2171 (Recentin®); ou anticorpos anti-VEGF, tal como anticorpor anti-
 VEGF-alfa, tanibizumab (Lucentis®), ou anticorpos de receptor anti-VEGF,
 por exemplo, RhuMab (bevacizumab, Avastin®). Por anticorpo entende-se
 30 anticorpos monoclonais completos, anticorpos policlonais, anticorpos multi-
 específicos formados de pelo menos 2 anticorpos completos, e anticorpos
 fragmentos desde que eles exibam a atividade biológica desejada. Um e-

xemplo de um inibidor de VEGF-R2, por exemplo, inclui axitinib,

lxiii. um agonista gonadorelina, tal como abarelix, goserelina, acetato de goserelina,

lxiv. um composto que induz processos de diferenciação celular, tal como ácido retinóico, alfa, gama, ou 8- tocoferol ou alfa, gama ou 8- tocotrienol.

lxv. um bisfosfonato, por exemplo incluindo ácido etridônico, clodrônico, tiludrônico, pamidrônico, alendrônico, ibandrônico, risedrônico e zoledrônico.

lxvi. um inibidor de heparanase que previne degradação de sulfato de heparano, por exemplo, PI-88,

lxvii. um modificador de resposta biológica, preferencialmente linfocina ou interferonas, por exemplo, interferona alfa,

lxviii. um inibidor de telomerase, por exemplo, telomestatina,

lxix. mediadores, tal como inibidores de catecol-O-metiltransferase, por exemplo entacapona,

lxx: inibidores of Kinesin Spindle Protein (KSP), tal como ispine-sib,

lxxi somatostatina ou uma análogo de somatostatina, tal como octreotida (Sandostatin® ou Sandostatin LAR®).

lxxii. Antagonistas ao Receptor de Hormônio de Crescimento, tal como pegvisomant, filgrastim u pegfilgrastim, ou interferona alfa:

lxxiii. anticorpos monoclonais, por exemplo úteis para tratamento de leucemia (AML), tal como alemtuzumab (Campath ®), gemtuzumab, (ozogamicina, Mylotarg®), epratuzumab.

lxxiv. antineoplásicos citóticos, por exemplo, incluindo altretamina, am-sacrina, asparaginase (Elspar®), pegaspargase (PEG-L-asparaginase, Oncaspar®), denileukin diftitox (Ontak®), masoprocol,

lxxv. um inibidor de fosfodiesterase, por exemplo, anagrelida (Agrylin®, Xagrid®).

lxxvi. uma vacina para câncer, tal como MDX-1379.

lxxvii. um anticorpo monoclonal imunossupressor, por exemplo,

anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos ou seus ligantes,

por exemplo CD20, tal como rituximab (Rituxan®, ibritumomab tiuxetano conjugado a ^{111}In ou ^{90}Y (Zevalin®), ^{131}I tositumumab (Bexxar®), ofatumumab (HuMax-CD20(R)), ocrelizumab, hA20 (Immunomedics),

5 CD22, tal como epratuzumab, inotizumab ozogamicina (CMC544), CAT-3888,

CD33, tal como gemtuzumab (Mylotarg®),

CD52, por exemplo alemtuzumab (Campath-I®),

CD11a, por exemplo efalizumab (Raptiva®),

10 CD3, por exemplo visilizumab,

lxxviii. anticorpos contra antígeno carcinoembrionico (CEA), por exemplo lapetuzumab, por exemplo lapetuzumab-yttrium90, KSB-303, MFECP1, MFE-23,

lxxix. mediadores, por exemplo, inibidores de múltiplos receptores de tirosina cinase associada com crescimento tumoral e angiogênese, tal como sunitinib (SU11248),

lxxx. estrogênios não-esteroidais sintéticos, por exemplo incluindo dietilstilbestrol (DES, Stilboestrol®),

lxxxi. uma molécula de ligação recombinante tendo pelo menos
20 uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou um mutante do mesmo, ou um agente "anti-CLA4" por exemplo, incluindo pelo menos uma porção extracelular de CTLA4 ou um mutante do mesmo junto com uma sequência de proteína não-CTLA4, tal como CTLA4lg, (por exemplo, designado ATCC 68629) ou um mutante do mesmo inclui, mas não é limitado a LEA29Y (belatacept); e agente anti-CTLA4 inclui mas não é limitado a ipilimumab, ticilimumab.
25

lxxxii. um inibidor de receptor de integrina alfaVbeta3 e alfaVbeta5, por exemplo cilengitida (EMD121974)

Tratamento de câncer, opcionalmente em combinação com um
30 fármaco anticâncer, pode ser associado com radioterapia, por exemplo, incluindo terapia DOTATATE, tal como terapia Y^{90} -DOTATATE.

Tratamento de câncer também pode ser associado com vitamina ou trata-

mento derivado de vitamina (por exemplo, Leucovorin®).

Fármacos anticâncer, por exemplo, podem ser usados em combinação com abraxane® que pode melhorar a liberação dos fármacos, e até mesmo aumentar o benefício do fármaco.

5 Se os compostos da presente invenção são administrados em combinação com outras dosagens de fármacos, o segundo fármaco coadministrado irá, com certeza, variar dependendo do tipo do pró-fármaco empregado, do fármaco específico empregado, da condição que está sendo tratada, como no caso de um composto da presente invenção. Em geral, dosagens similares àsquelas providas pelo fornecedor do segundo fármaco, podem ser apropriadas.

Os nomes químicos dos compostos da presente invenção como indicados aqui a seguir são copiados de from ISIS, versão 2.5 (AutoNom 2000 Name).

15 Não importa quando os pedidos de patente são citados aqui a seguir, o conteúdo do mesmo são, particularmente, os compostos químicos indicados aqui, introduzidos aqui a seguir por referência.

Nos exemplos seguintes, todas as temperaturas indicadas estão em graus Celsius (°C).

20 As seguintes abreviações são usadas:

DABCO	1,4-diaza-biciclo[2,2,2]octano
DIEA	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDC	N-Etil, N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
25 ETOH	álcool etílico
EtOAc	acetato de etila
HOAt	1-Hidróxi-7-aza-1,2,3-benzotriazol
LiHMDS	hexametildisilazida de lítio
ta	Temperatura ambiente
30 TBME	t.butil-metiléter
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

TMSI trimetilsililiodeto

Exemplo de Preparação 1

[3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4'-octilóxi-bifenil-4-carboxílico (composto do exemplo 1 na TABELA 1 abaixo)

5 A) etil éster de ácido (3-nitro-fenilamino)-acético

A 14,2 mmoles de 3-nitronanilinae dissolvida em 50 ml de DMF são adicionados 35,5 mmoles de K_2CO_3 , 18-coroa-6 em quantidade catalítica e 14,2 mmoles de ácido bromo acético e a mistura obtida é agitada por 22 horas a 60°. A mistura obtida é diluída com EtOAc e extraída com água e
10 com HCl a 1N. A camada orgânica obtida é secada e o solvent é evaporado. Etil éster de ácido (3-nitro-fenilamino)-acético é obtido.

B) etil éster de ácido (3-nitro-fenil-N-(t-butilaminossulfonil)amino)-acético

A uma mistura de 25,7 mmoles de terc.butanol e 20 ml de CH_2Cl_2 são adicionados 10,3 mmoles de $ClSO_2NCO$ e a mistura obtida é
15 agitada à ta por 45 minutos. A mistura obtida é lentamente adicionada a uma solução de 5,14 mmoles de etil éster de ácido (3-nitro-fenilamino)-acético e 15,4 mmoles de trietilamina em 50 ml de CH_2Cl_2 a 0° e a mistura obtida é agitada a 0° por 2,5 horas. A mistura obtida é diluída com CH_2Cl_2 e a diluição é extraída com HCl (0.1 N). A camada orgânica obtido é secada, e o
20 solvent é evaporado. Etil éster de ácido (3-nitro-fenil-N-(t-butilaminossulfonil)amino)-acético é obtido.

C) Etil éster de ácido (3-nitro-fenil-N-(aminossulfonil)amino)-acético na forma de um trifluoroacetato

5 mmoles de etil éster de ácido (3-nitro-fenil-N-(t-butilaminossulfonil)amino)-acético é dissolvido em 20 ml de TFA aquoso a
25 90%, e a mistura obtida é agitada por 1 hora à ta. A mistura obtida é diluída com dioxano e o solvente é evaporado. Etil éster de ácido (3-nitro-fenil-N-(aminossulfonil)amino)-acético na forma de um trifluoroacetato é obtido.

D) 5-(3-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

30 4,56 mmoles de etil éster de ácido (3-nitro-fenil-N-(aminossulfonil)amino)-acético na forma de uma trifluoroacetato é dissolvido em 50 ml de THF. A uma mistura obtida 13,7 mmoles de $NaN[Si(CH_3)_3]_2$ são

adicionados e a mistura obtida é agitada à ta sob argônio por 1,5 hora. A mistura obtida é diluída com EtOAc, a diluição obtida é extraída com uma mistura 1:1 de HCl a 1M e salmoura, a camada orgânica obtida é secada e o solvente é evaporado. 5-(3-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona é obtida.

E) 5-(3-Amino-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

3,32 mmoles de 5-(3-nitro-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona são dissolvidos em metanol, à mistura obtida 1,18 mmol de Pd/C é adicionado, e o frasco de reação é equipado com um balão de H₂. A mistura de reação é agitada sob atmosfera de H₂ por 5 horas. Para a mistura obtida, o catalisador é removido por filtração. Do solvente filtrado é evaporado. 5-(3-Amino-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona é obtida.

F) [3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4'-octilóxi-bifenil-4-carboxílico

1,06 mmol de ácido 4'-(octilóxi)-4-bifenil-carboxílico, 1,06 mmol de EDC e 1,06 mmol de DIPEA são adicionados a uma mistura de 0,53 mmol de 5-(3-amino-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona e 0,11 mmol de HOAt em 6 ml de uma mistura de DMF/tolueno. A mistura obtida é agitada à ta por 18 horas, diluída com EtOAc e tolueno e um precipitado é obtido e filtrado. [3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4'-octilóxi-bifenil-4-carboxílico em forma sólida é obtido. O filtrado obtido é lavado com HCl (1M) e salmoura, a camada orgânica é secada e o solvente é evaporado. Além disso, [3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4'-octilóxi-bifenil-4-carboxílico é obtido.

Exemplo de Preparação 2

Ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico (composto do exemplo 2 na TABELA 1 abaixo)

A) Dietil éster de ácido (2-nitro-benzil)-fosfônico

Uma mistura de 1,02 g de nitrobenzilbromida e 1.08 ml de trietilfosfita em 10 ml de tolueno é aquecida sob refluxo por 12 horas. Da mistura obtida, o solvente é evaporado. Dietil éster de ácido (2-nitro-benzil)-fosfônico é obtido.

B) Dietil éster de ácido (2-amino-benzil)-fosfônico

1,13 g de dietil éster de ácido (2-nitro-benzil)-fosfônico em etanol é hidrogenado com Pd-C como um catalisador por 5 horas à ta e pressão ambiente. O catalisador é removido por filtração e do filtrado obtido, o sol-
 5 vente é evaporado. Dietil éster de ácido (2-amino-benzil)-fosfônico é obtido.

C) Dietiléster de ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico

1 g de dietil éster de ácido (2-amino-benzil)-fosfônico, 2 g de á-
 cido 4'-octilóxi-bifenil-4-carboxílico, 1,4 ml de EDC, 0,9 ml de DIEA e 100 mg
 10 de HOAt são dissolvidos em 30 ml de DMF e a mistura obtida é agitada à ta
 por 2 dias. A mistura obtida é diluída com EtOAc e a solução obtida é lavada
 com HCl aquoso diluído e solução aquosa NaHCO₃. A camada orgânica obti-
 da é secada e o solvente é evaporado. Dietiléster de ácido {2-[(4'-octilóxi-
 bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico é obtido na forma cristalina e é
 15 recristalizado a partir de isopropanol/água.

D) ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico

Dietiléster de ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-
 benzil}-fosfônico é dissolvido em CH₂Cl₂ e a mistura obtida é tratada com
 iodeto de trimetilsilila a 0°. A mistura obtida é agitada a 0° por várias horas e
 20 diluída com tolueno. Da mistura obtida, o solvente é evaporado. O resíduo
 de evaporação obtido é dissolvido em solução de NaOH a 1N, lavado com
 EtOAc, HCl é adicionado, precipitação ocorre e o precipitado obtido é cole-
 tado. Ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico é obti-
 do.

Exemplo de Preparação 3

Ácido {2-[(4'-benzilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico (composto
 do exemplo 31 na TABELA 1 abaixo) e ácido {2-[(4'-hidróxi-bifenil-4-
 carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico (composto do exemplo 32 na TABELA 1
 abaixo)

30 10 mg de ácido [2-(4-bromo-benzoilamino)-benzil]-fosfônico e
 1,4 equivalente de ácido 4-benziloxibenzenoborônico são suspensos em
 DMF/água 1:1, K₂CO₃ e 1,4 equivalente de catalisador (Pd(OAc)₂) são adi-

cionados e a mistura obtida é aquecida por irradiação de micro-ondas a 150°C por 10 minutos. A mistura obtida é diluída com amônia aquosa, aplicada em um cartucho C-18 RP e eluída por etapas com um gradiente NH₄OH (0,1%)/MeOH.

- 5 Ácido 2-[(4'-benzilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico e ácido {2-[(4'-hidróxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico são obtidos na forma de sais de amônio.

Exemplo de Preparação 4

- 10 [2-({2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-hidróxi-fosfinoilóxi)-etil}-trimetil-amônio, sal interno (composto do exemplo 36 na TABELA 1 abaixo)

- 40 mg de ácido {2-[(4'-hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico (composto do exemplo de preparação 3) são dissolvidos em 10 ml de piridina e 111 mg de sal de p-toluolsulfonato de colina seca e 2 ml de tricloroacetonitrila são adicionados. A mistura obtida é agitada a 50°C por 76
15 horas. Da mistura obtida, o solvente is evaporado e o resíduo de evaporação é submetido à cromatografia RP-18 (0,1% de gradiente TFA-água/metanol).
[2-({2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-hidróxi-fosfinoilóxi)-etil}-trimetil-amônio, sal interno é obtido.

Exemplo de Preparação 5

- 20 Hidróxi-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfinoiloximetil éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico (composto do exemplo 40 na TABELA 1 abaixo)

- 50 mg de ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico (composto do exemplo de preparação 2) são suspensos em 10 ml
25 de DMF e à suspensão obtida, 145 µL de pivalato de clorometila e 70 µL de trietilamina e uma quantidade catalítica de iodeto de sódio são adicionados. A mistura obtida é aquecida a 65°C por 24 horas e pivalato de clorometila e trietilamina adicionais (20 equivalentes cada) são adicionados. A mistura obtida é aquecida por mais 46 horas. A mistura obtida é diluída com DCM e
30 extraída com HCl (0,1M), NaHCO₃ (5%) e água (adição de n-butanol). Da fase orgânica obtida, o solvente é evaporado. Hidóoxi-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfinoiloximetil éster de ácido 2,2-dimetil-

propiónico é obtido na forma de um sólido incolor.

Exemplo de Preparação 6

Dietil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 41 na TABELA 1 abaixo) e dietil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 11 na TABELA 1 abaixo)

Uma solução de dietil éster de ácido [difluoro-(4-nitro-fenil)-metil]-fosfônico em ETOAc é hidrogenada sobre 10% em p/p de paládio em carvão. Da mistura obtida, Pd/C é filtrado e o filtrado obtido é evaporado à securo. O óleo obtido é redissolvido em CH_2Cl_2 e tratado com 5 equivalentes de piridina e 1equivalente de 4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilcloreto sob agitação. À mistura obtida, EtOAc é adicionado e a mistura obtida é extraída com NaHCO_3 . Da fase orgânica obtida, o solvente é evaporado, e o resíduo da evaporação é submetido à cromatografia de coluna.

Dietil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico e dietil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico são obtidos na forma de pós incolores.

Exemplo de Preparação 7

Dietil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 9 na TABELA 1 abaixo)

A uma solução de dietil éster de ácido [(2-amino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico em CH_2Cl_2 são adicionados 5 equivalentes de piridina seguido por 1 equivalente de 4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilcloreto à ta, e a mistura obtida é agitada por cerca de 10 a 20 minutos. À mistura obtida, EtOAc é adicionado, e a mistura obtida é extraída com NaHCO_3 . Da fase orgânica obtida, o solvente é evaporado, e o resíduo da evaporação é submetido à cromatografia de coluna. Dietil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico é obtido na forma de um pó incolor.

Exemplo de Preparação 8

Etil éster metil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico

amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 37 na TABELA 1 abaixo).

Dietil éster de ácido (difluoro-{2-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 55 na TABELA 2 abaixo), e etil
 5 éster metil éster de ácido (difluoro-{2-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 56 na TABELA 2 abaixo)

À ta, 0,5 ml de LiHMDS a 1M em THF é adicionado a uma solução de 200 mg de dietil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico e à mistura obtida, 0,1 ml de metiliodeto em 30 ml de THF é adicionado. A mistura obtida é agitada por 3 horas à ta e dividida entre ETOAc e HCl aquoso a 1N. A fase orgânica é separada e secada, e uma solução etérea de diazometano é adicionada até que permaneça a cor amarela característica. O solvente é evaporado e o resíduo de
 10
 15
 evaporação é submetido à cromatografia.

Etil éster metil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico, dietil éster de ácido (difluoro-{2-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico e etil éster metil éster de ácido (difluoro-{2-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico são obtidos na forma de pós incolores.

Exemplo de Preparação 9

Monoetil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 12 na TABELA 1 abaixo)

A uma solução de dietil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico em THF é adicionado, à ta,
 25 1,5 equivalente de LiHMDS, e a mistura obtida é agitada à ta por cerca de 24 horas. A mistura obtida é dividida entre EtOAc e HCl aquoso a 1N, a fase orgânica obtida é lavada com HCl aquoso a 1N, separada e evaporada à secura. O resíduo de evaporação obtido é submetido à cromatografia de fase reversa (RP-18). Monoetil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico é obtido na forma de um pó ligeiramente amarelo.

Exemplo de Preparação 10

Monoetil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 14 na TABELA 1 abaixo)

5 Uma solução de dietil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico e aproximadamente 5 a 7 equivalentes de NaI em acetona/acetonitrila é aquecida a 150°C em um reator de micro-ondas por menos 40 minutos. A mistura obtida é dividida entre EtOAc e HCl aquoso a 1N, a fase orgânica obtida é lavada com HCl aquoso a 1N, separada e evaporada à secura.

10 Monoetil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico é obtido.

Exemplo de Preparação 11

Monoetil éster de ácido (difluoro-{3-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 61 na TABELA 2 abaixo)

15 Uma solução de dietil éster de ácido (difluoro-{3-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 59 na TABELA 2 abaixo) e aproximadamente 3 a 5 equivalentes de DABCO em solução de acetonitrila é aquecida a 150°C em um reator de micro-ondas por menos de 40 minutos. A mistura obtida é dividida entre EtOAc e HCl aquoso a 1N. Da mistura obtida, a fase orgânica é separada, lavada com HCl aquoso a 1N, e evaporada à secura. Monoetil éster de ácido (difluoro-{3-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico é obtido.

25 Exemplo de Preparação 12

Ácido (difluoro-{4-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 62 na TABELA 2 abaixo)

30 A uma solução resfriada (0 a 5°C) de 43 mg of etil éster metil éster de ácido (difluoro-{4-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico (composto do exemplo 58 na TABELA 2), em 4 ml de CH₂Cl₂ são adicionados 9 equivalentes de TMSI e a mistura obtida é agitada de 0 a 5°C até que TLC indique a finalização da reação. A mistura obtida é dividida

entre HCl aquoso a 1N e EtOAc, a camada orgânica é separada, secada e o solvente é evaporado. O resíduo de evaporação é ressuspenso em EtOAc e novamente o solvente é evaporado e o último procedimento é repetido várias vezes para remover as impurezas originadas de TMSI.

- 5 Ácido (difluoro-{4-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico é obtido na forma de um sólido incolor.

Exemplo de Preparação 13

Dietil éster de ácido (2-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico (composto do exemplo 47 na TABELA 1 abaixo)

- 10 158 mg de dietil éster de ácido (2-nitro-feniletinil)-fosfônico são hidrogenados à ta em 15 ml de EtOH sobre 10% em p/p de paládio em carvão. Da mistura obtida, o catalisador é filtrado, e do filtrado obtido, o solvente é evaporado á secura. Um óleo com cor ligeiramente laranja é obtido e dissolvido em 15 ml de EtOAc e 0,3 ml de piridina. À mistura obtida, 190 mg de
- 15 4'-n-octilóxi-bifenil-carbonilcloreto são adicionados, e a mistura de reação é agitada. Para desenvolvimento, a mistura obtida é dividida entre solução aquosa saturada de NaHCO₃ e EtOAc, a camada orgânica é separada e lavada com salmoura, HCl aquoso a 1N e salmoura, secada, e da solução secada, o solvente é evaporado em pressão reduzida. Um sólido é obtido, o
- 20 qual é dissolvido e submetido à cromatografia de coluna (sílica-gel, diclorometano:acetonitrilo = 3:1). Dietil éster de ácido (2-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico é obtido na forma de um sólido incolor.

Exemplo de Preparação 14

Dietil éster de ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico (composto do exemplo 20 na TABELA 1 abaixo)

- 25 À ta, a uma solução de dietil éster de ácido (2-amino-fenil)-fosfônico em EtOAc são adicionados 10 equivalentes de piridina seguido por 1 equivalente de 4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilcloreti e a mistura obtida é agitada por cerca de 25 minutos. A mistura obtida é submetida à um desenvolvimento aquoso (NaHCO₃/EtOAc), a fase orgânica obtida é secada, o solvente é evaporado e o resíduo de evaporação é submetido pa cromatografia de coluna. Dietil éster de ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-
- 30

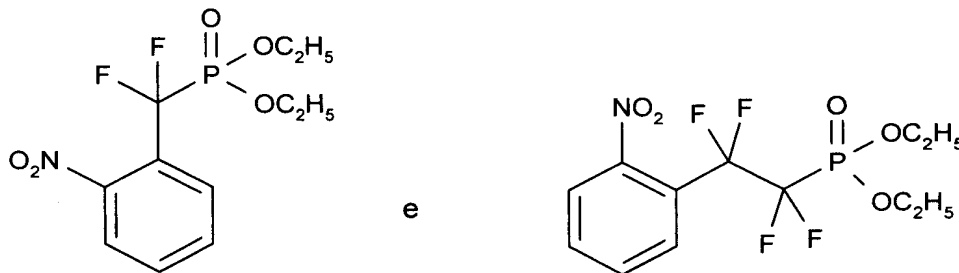
fosfônico é obtido.

Preparação de intermediários

Exemplo de Preparação A

Dietil éster de ácido [difluoro-(2-nitro-fenil)-metil]-fosfônico e dietil éster de ácido 1,1,2,2-tetrafluoro-2-(2-nitro-fenil)-etil]-fosfônico

Compostos da fórmula



A uma suspensão de 8,5 g de pó de Zn em 50 ml de DMF são adicionados 5 g de dietila, (bromodifluorometil)-fosfonato seguido por aproximadamente 0,4 ml de trimetilsililcloro (ativação de zinco). Uma reação exotérmica ocorre e à mistura adicional, 27 g de dietila, (bromodifluorometil)-fosfonato são adicionados em uma taxa que a temperatura é mantida abaixo 50°C. À mistura obtida, após uma hora à ta, 18g de Cu(I)Br são adicionados em uma proção. À mistura obtida, após uma hora à ta, 14,9 g de 1-iodo-2-nitro-benzeno, dissolvidos em DMF, são adicionados em uma taxa que 40°C não estão em excesso. A suspensão obtida é deixada em agitação por 15 horas à ta. A mistura obtida é dividida entre água e TBME. A fase aquosa obtida é extraída com TBME e as fases orgânicas combinadas são secadas. Da mistura obtida, o solvente é evaporado e um óleo amarronzado é obtido, o qual é submetido á cromatografia de coluna (sílica-gel, tolueno:etilacetato = 3.2 a 1:1) Dietil éster de ácido [difluoro-(2-nitro-fenil)-metil]-fosfônico (MS MNa⁺ 332) e dietil éster de ácido 1,1,2,2-tetrafluoro-2-(2-nitro-fenil)-etil]-fosfônico (MS MNa⁺ 382) são obtidos na forma de óleos amarelos.

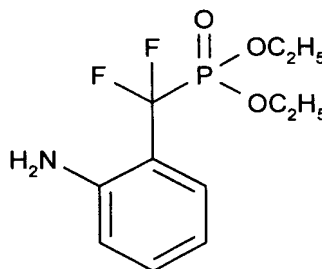
Analogamente aos métodos como descritos no exemplo de preparação 1, mas usando 1-iodo-3-nitrobenzeno em vez de 1-iodo-2-nitro-benzeno como um material de partida, os compostos dietil éster de ácido difluoro-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfônico (MS MNa⁺ 332) e dietil éster de ácido [1,1,2,2-tetrafluoro-2-(3-nitro-fenil)-etil]-fosfônico (MS MNa⁺ 382) são obtidos.

- Analogamente aos métodos como descritos no exemplo de preparação 1, mas usando 1-iodo-4-nitrobenzeno em vez de 1-iodo-2-nitrobenzeno como um material de partida, os compostos dietil éster de ácido [difluoro-(4-nitro-fenil)-metil]-fosfônico (MS MNa^+ 332) e dietil éster de ácido [1,1,2,2-tetrafluoro-2-(4-nitro-fenil)-etil]-fosfônico (MS MNa^+ 382) são obtidos.

Exemplo de Preparação B

Dietil éster de ácido [(2-amino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico

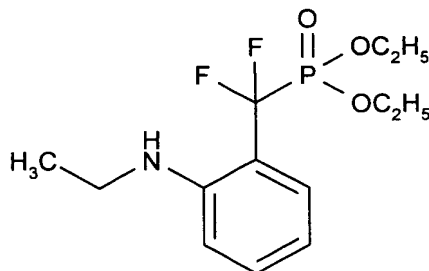
Composto da fórmula



- Uma solução de dietil éster de ácido difluoro-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfônico em EtOH é hidrogenado sobre 10% em p/p de paládio em carvão. Da mistura obtida após hidrogenação, Pd/C é filtrado, o solvente é evaporado e o resíduo de evaporação é submetido à cromatografia de coluna. Dietil éster de ácido [(2-amino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico é obtido na forma de um óleo incolor. MS MNa^+ 302.

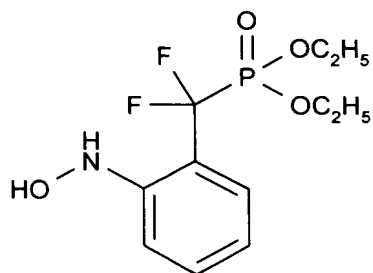
- Analogamente ao método como descrito no exemplo de preparação B, os seguintes compostos são obtidos:

Dietil éster de ácido [(2-etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico, tal como da fórmula

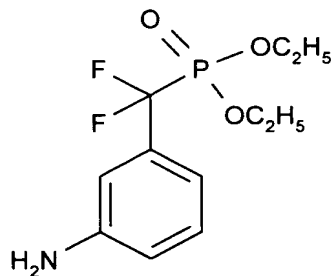


MS MNa^+ 330

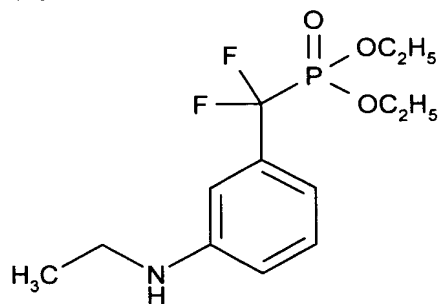
- Dietil éster de ácido [difluoro-(2-hidroxiamino-fenil)-metil]-fosfônico, tal como da fórmula

MS MNa⁺ 318

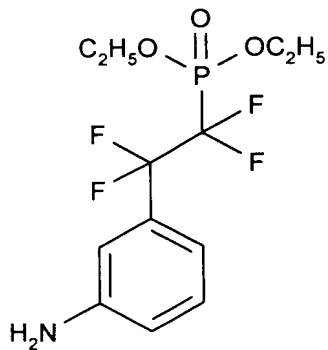
Dietil éster de ácido [(3-amino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico, tal como da fórmula

MS MNa⁺ 302

Dietil éster de ácido [(3-etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico, tal como da fórmula

MS MNa⁺ 330

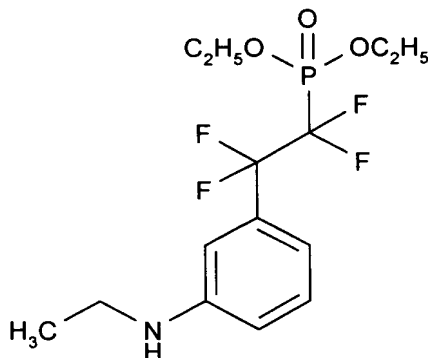
- 5 Dietil éster de ácido [2-(3-amino-fenil)-1,1,2,2-tetrafluoro-etil]-fosfônico, tal como da fórmula

MS MNa⁺ 352

e

Dietil éster de ácido [2-(3-etilamino-fenil)-1,1,2,2-tetrafluoro-etil]-

fosfônico, tal como da fórmula



MS MNa^+ 380.

Exemplo de Preparação C

Dietil éster de ácido etinil-fosfônico

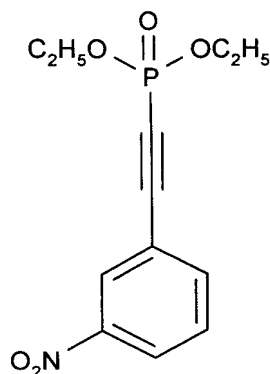
5 Uma solução de 50 ml de 0,5 M de brometo de etinil-magnésio em THF é adicionada a uma solução resfriada de ácido fosforoclorídrico, dietiléster em uma taxa que a temperatura não exceda 8°C. A mistura obtida é mantida por 30 minutos a 5°C e é agitada por 2 horas à ta. Seguindo um desenvolvimento ácido e subsequente cromatografia de coluna (silica-gel, tolueno:etilacetato = 1:1) dietil éster de ácido etinil-fosfônico é obtido na forma de um óleo incolor. MS: MNa^+ 185.

Exemplo de Preparação D

Dietil éster de ácido (2-nitro-feniletinil)-fosfônico

15 A uma solução de 300 mg de dietil éster de ácido etinil-fosfônico, 494 mg de 1-iodo-2-nitrobenzeno e 0,28 ml de di-isopropilamina em 15ml de THF são sequencialmente adicionados 43 mg de bis-(trifenilphosphin)-palladium(II)-dicloreto e 12 mg de iodeto de cobre (I) e a mistura obtida é submetida a refluxo por aproximadamente 2 horas. Seguindo um desenvolvimento ácido (HCl aquoso a 1N e EtOAc) e subsequente cromatografia de coluna, dietil éster de ácido (2-nitro-feniletinil)-fosfônico é obtido na forma de um óleo ligeiramente amarronzado.

20 Analogamente ao método como descrito no exemplo de preparação D, mas usando 1-iodo-3-nitrobenzeno em vez de 1-iodo-2-nitrobenzeno, o dietil éster de ácido composto (3-nitro-feniletinil)-fosfônico da fórmula



(MNa+ 306) é obtido.

Exemplo de Preparação E

Cloreto de 4'-octilóxi-bifenil-4-carbonila

20 g de ácido 4'-octilóxi-bifenil-4-carboxílico são suspensos em 140 ml de CH₂Cl₂ e à suspensão obtida 23 ml de tionilcloreto e a quantidade catalítica de DMF são adicionados. A mistura obtida é deixada agitar à ta por 21 horas. Uma solução limpa é obtida, a qual é diluída com 50 ml de tolueno e a mistura diluída é concentrada sob pressão reduzida. A solução concentrada obtida (aproximadamente 50ml) é novamente diluída com 50 ml de tolueno e evaporada à secura. Cloreto de 4'-octilóxi-bifenil-4-carbonila é obtida na forma cristalina.

Exemplo de Preparação F

Dietil éster de ácido (2-Nitro-fenil)-fosfônico

3,9 g de acetato de Cu(II) são adicionados a uma solução de 5g de 1-iodo-2-nitrobenzeno e 5 g de trietilfosfita em 20 ml de EtOH, a mistura obtida é submetida a refluxo por 24 horas, resfriada à ta e dividida entre EtOAc e solução aquosa de NaCl meio-saturada. A The camada orgânica obtida é secada, o solvente é evaporado e o resíduo de evaporação é sumetido à cromatografia de coluna (sílica-gel, tolueno:acetonitrila = 3:1). Dietil éster de ácido (2-nitro-fenil)-fosfônico é obtido na forma de um óleo laranja. MS: MNa⁺ 282

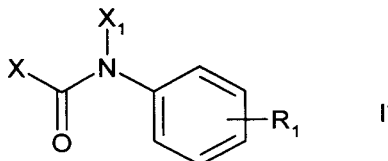
Exemplo de Preparação G

Dietil éster de ácido (2-amino-fenil)-fosfônico

Uma solução de dietil éster de ácido (2-nitro-fenil)-fosfônico em metanol é hidrogenada sobre 10% em p/p de paládio em carvão. Da mistura obtida, Pd/C é filtrado, o solvente do filtrado obtido é evaporado e o resíduo

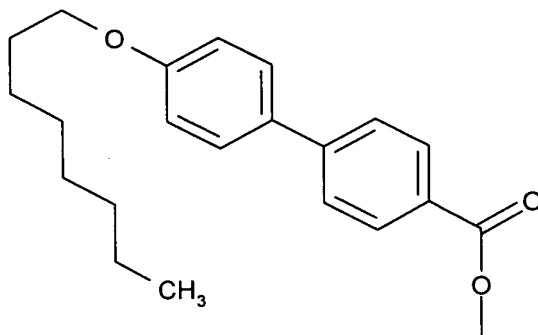
de evaporação é submetido à cromatografia de coluna. Dietil éster de ácido (2-amino-fenil)-fosfônico é obtido na forma de um óleo incolor. MS: MNa^+ 252

- 5 Analogamente aos métodos como descritos nos exemplos de preparação anteriores, mas usando materiais de partida apropriados (intermediários compostos da fórmula



- em que R_1 e X são como mostrados na TABELA I abaixo, tendo os dados de caracterização como definidos na TABELA 1 abaixo sob "DADOS", são obtidos. Os dados de caracterização na TABELA 1 são dados de 1H RMN ou
10 dados de espectrometria de massa (MS).

Em compostos dos exemplos 1 a 37, 39, 40, 42, 43, 45 e 46 a 52, X_1 é hidrogênio; nos exemplos 38, 41 e 44 X_1 é um grupo da fórmula

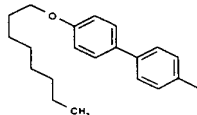
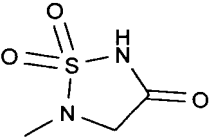
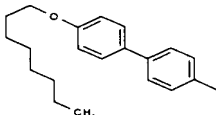
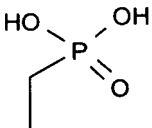
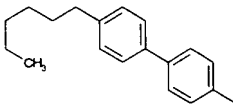
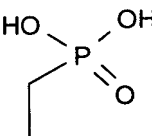
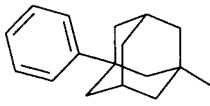
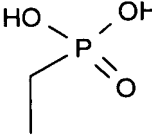
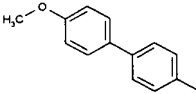
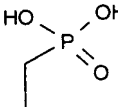


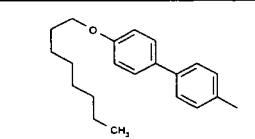
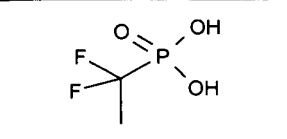
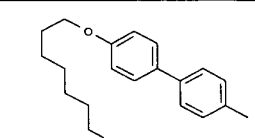
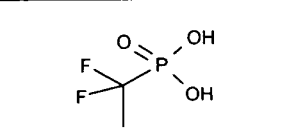
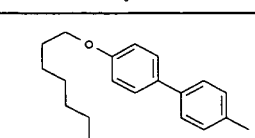
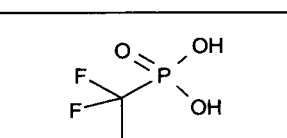
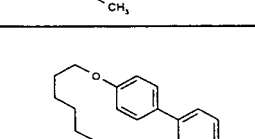
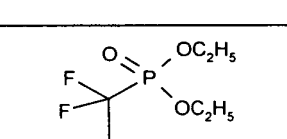
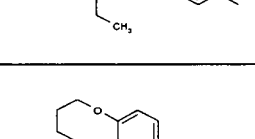
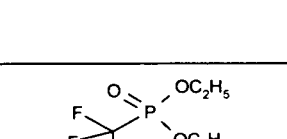
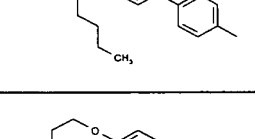
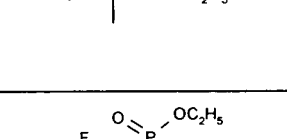
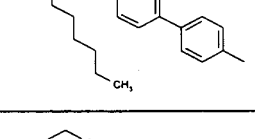
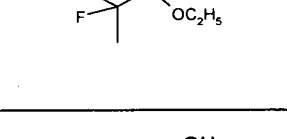
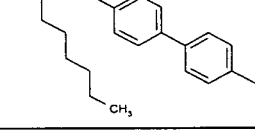
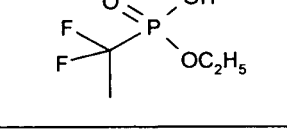
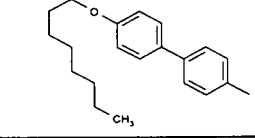
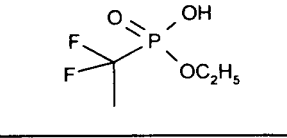
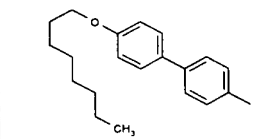
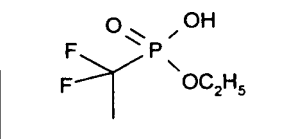
- Nos composto dos exemplos 2 a 6, 9, 12, 18 a 20, 29 a 32, 34 a 37, 39, 40, 42, 46, 47 e 49, R_1 está anexado na posição 2 do anel fenila.

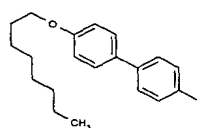
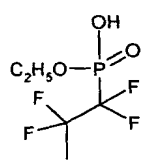
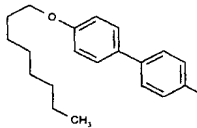
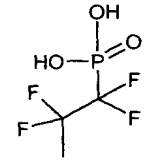
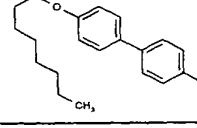
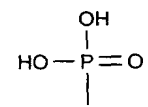
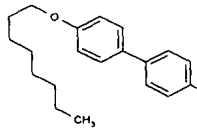
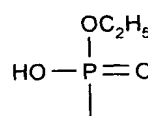
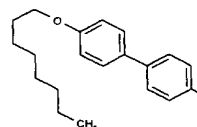
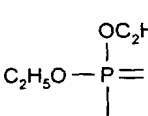
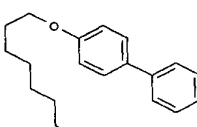
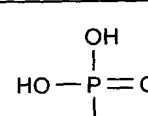
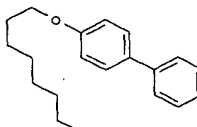
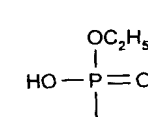
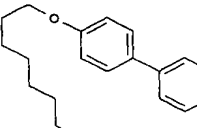
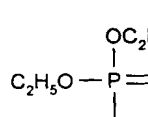
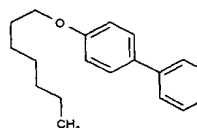
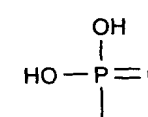
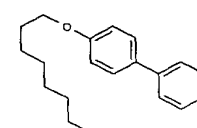
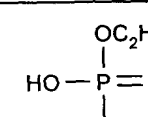
- 15 Nos composto dos exemplos 1, 7, 10, 13, 21 a 24, 27, 28, 43, 45, 48, 50 e 53, R_1 está anexado na posição 3 do anel fenila.

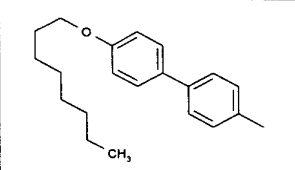
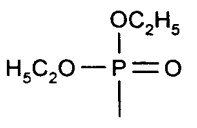
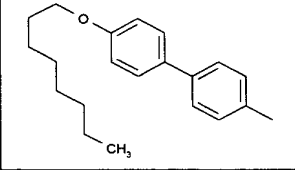
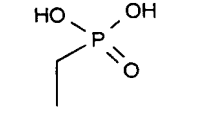
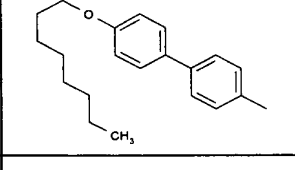
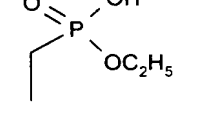
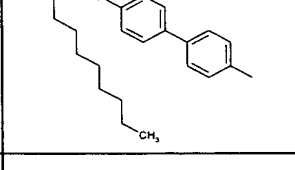
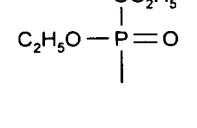
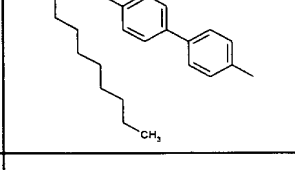
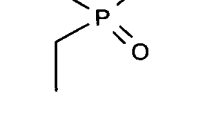
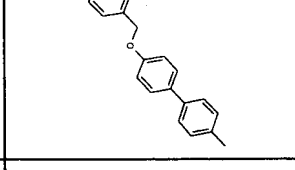
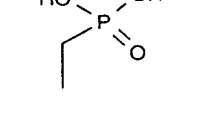
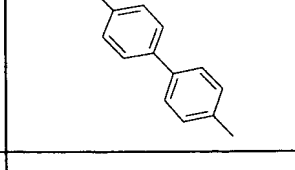
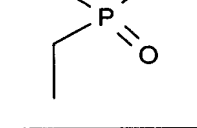
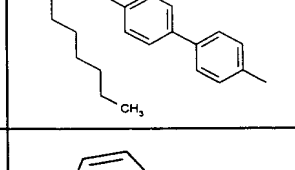
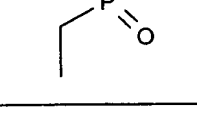
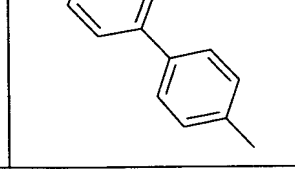
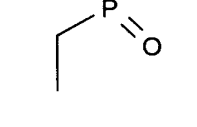
Nos composto dos exemplos 8, 11, 14 a 17, 25, 26, 33, 38, 41, 44, 48a, 51 e 52, R_1 está anexado na posição 4 do anel fenila.

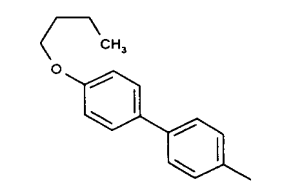
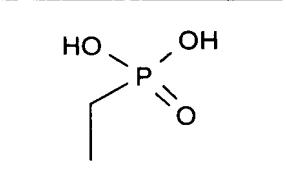
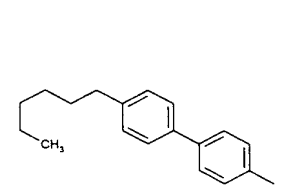
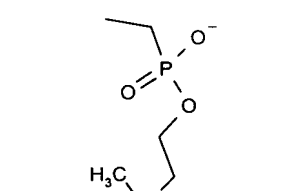
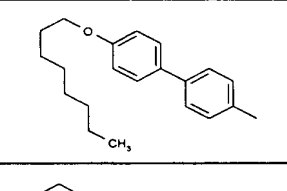
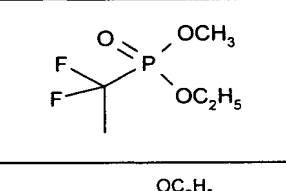
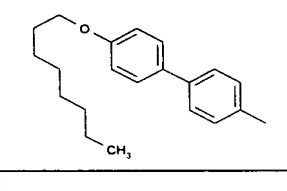
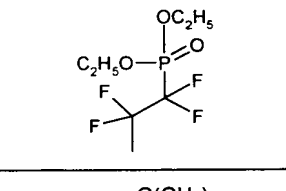
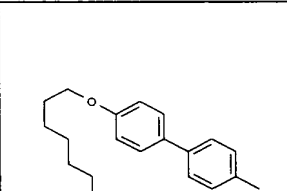
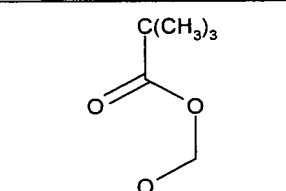
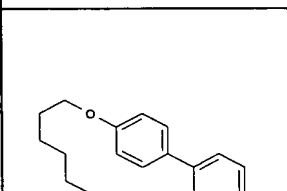
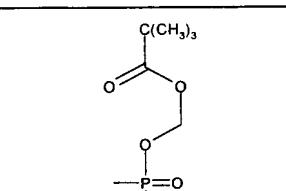
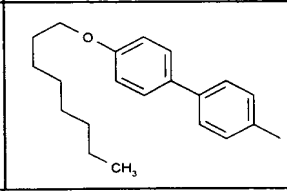
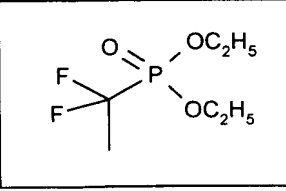
Tabela 1

EX	X	R ₁	DADOS ¹ HRMN ou MS
1			CDCl ₃ /DMSO, 9.47 (s, 1H, NH), 7.95 (d, J=8Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J=8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8Hz, 2H), 7.29 (t, J=8Hz, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.86 (d, J=8Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 0.82 (m, 3H)
2			CDCl ₃ , 9.95 (s, 1H, NH), 8.09 (d, J=8Hz, 2H), 7.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=8Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J=7Hz, 1H), 7.09 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.14 (d, J=21Hz, 2H), 1.81 (m, J=7.5Hz, 2H), 1.47 (m, J=7Hz, 2H), 1.32 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.5Hz, 3H)
3			MeOD, 8.20, 8.18, 7.76, 7.74, 7.61, 7.59, 7.29, 7.27, 7.25, 7.24, 7.22, 7.15, 7.13, 7.12, 3.08, 3.03, 2.68, 2.66, 2.64, 1.69, 1.67, 1.66, 1.64, 1.62, 1.34, 0.92, 0.90, 0.88
4			MeOD, 7.97, 7.48, 7.46, 7.43, 7.32, 7.30, 7.28, 7.19, 7.17, 7.15, 7.13, 3.13, 3.08, 2.99, 2.86, 2.69, 2.15, 2.08, 1.97
5			M-H 396

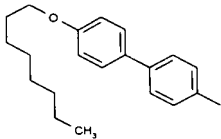
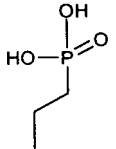
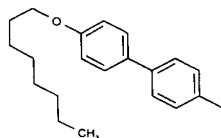
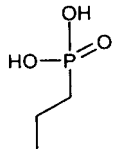
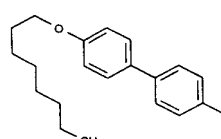
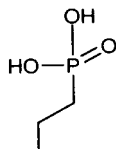
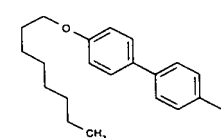
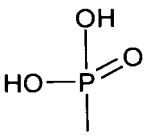
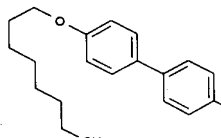
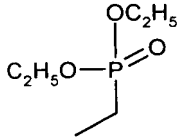
6			$\text{MNa}_2\text{-H}^+ 576, \text{MNa}^+ 554$
7			$\text{MNa}_2\text{-H}^+ 576$
8			$\text{M-H}^- 530$ (ESI-menos-modo)
9			$\text{MNa}^+ 610$
10			$\text{MNa}^+ 610$
11			$\text{MNa}^+ 610$
12			$\text{MNa}^+ 582$
13			$\text{M-H}^- 558;$ (ESI-menos-modo)
14			$\text{MNa}^+ 604$
15			$\text{MNa}^+ 660$

16			MNa ⁺ 632
17			MNa ⁺ 626
18			MNa ⁺ 504
19			MNa ⁺ 532
20			MNa ⁺ 560
21			MNa ⁺ 504
22			MNa ⁺ 532
23			MNa ⁺ 560
24			MNa ⁺ 504
25			MNa ⁺ 532

26			MNa ⁺ 560
27			MNa ⁺ 494
28			MNa ⁺ 522
29			M-H 578.3
30			M-H 522.2
31			M-H 472.2
32			M-H 382.2
33			M-H 494.3
34			M-H 366.1

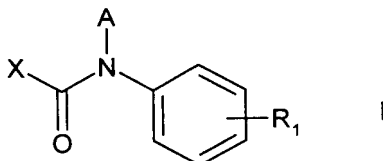
35			M-H 438.2
36			M-H 537.4
37			MNa ⁺ 596
38			MNa ⁺ 984
39			M-H 608.2 M-H 610.4
40			MNa ⁺ 746.2 M2Na ⁺ 1469.5
41			MNa ⁺ 934

42			MNa ⁺ 660
43			MNa ⁺ 660
44			MNa ⁺ 878
45			M-H ⁻ 580 (ESI-minus-mode)
46			M-H ⁻ 580 (ESI-menos-modo)
47			MNa ⁺ 588
48			MNa ⁺ 588
48a			MNa ⁺ 588

49			M-H ⁻ 508 (ESI-menos-modo)
50			M-H ⁻ 508 (ESI-menos-modo)
51			M-H ⁻ 508 (ESI-menos-modo)
52			M-H ⁻ 480 (ESI-menos-modo)
53			MNa ⁺ 574

A estrutura do composto dos compostos do EX 1 a 53 na TABELA 1 também é confirmada por dados de ¹H-RMN e/ou dados de ¹³C-RMN.

Analogamente aos métodos como descritos nos exemplos de preparação anteriores, mas usando materiais de partida apropriados (intermediários) compostos da fórmula



em que R₁ e X são como mostrado na TABELA 2 abaixo, tendo os dados de caracterização como definido na TABELA 2 abaixo sob "DADOS", são obtidos. Os dados de caracterização na TABELA 2 são dados de espectrometria de massa (MS).

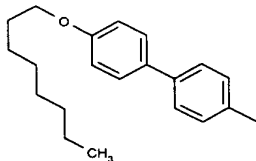
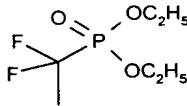
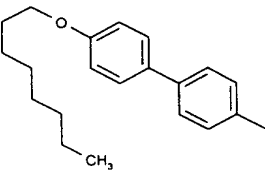
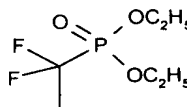
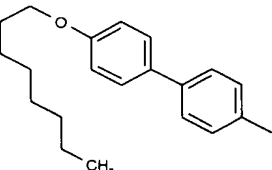
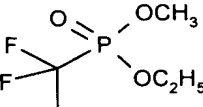
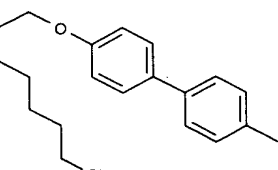
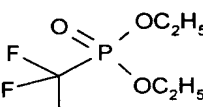
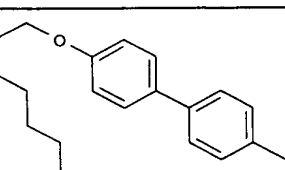
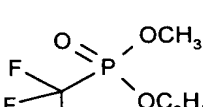
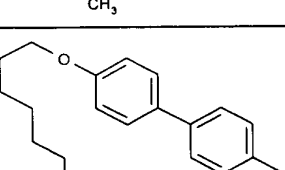
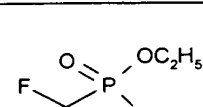
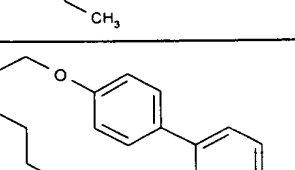
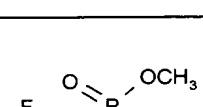
A é etila no composto do exemplo 54 e metila e outros compostos da TABELA 2.

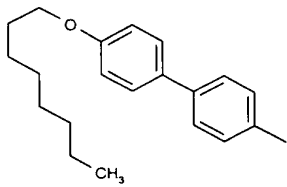
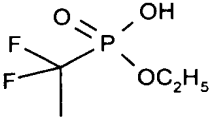
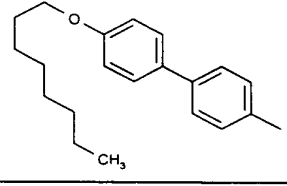
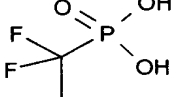
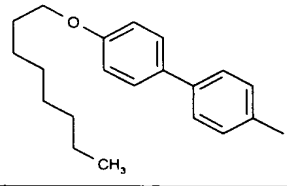
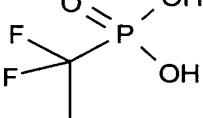
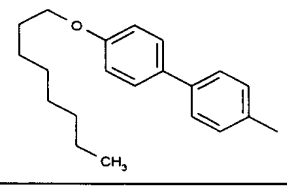
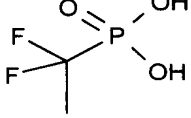
R₁ está na posição 2 do anel fenila nos exemplos 55, 56 e 63.

R_1 está na posição 3 do anel fenila nos exemplos 54, 59 to 61 e 64.

R_1 está na posição 4 do anel fenila nos exemplos 57, 58 e 62.

Tabela 2

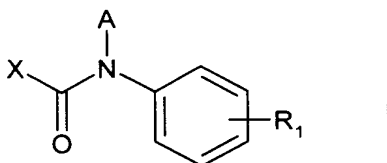
EX	X	R_1	DADOS (MS)
54			MNa ⁺ 638
55			MNa ⁺ 624
56			MNa ⁺ 610
57			MNa ⁺ 624
58			MNa ⁺ 610
59			MNa ⁺ 624
60			MNa ⁺ 610

61			MNa ⁺ 596
62			MNa ⁺ 568
63			MNa ⁺ 568
64			MNa ⁺ 568

A estrutura dos compostos do EX 54 a 64 na TABELA 2 também é confirmada por ¹H-RMN e/ou dados de ¹³C-RMN.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



em que

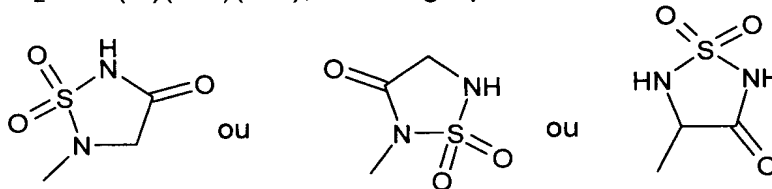
A é hidrogênio ou (C₁₋₄)alquil,

5

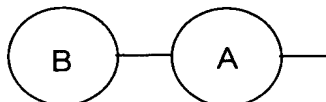
R₁ é um grupo Y-R₂,

Y não está presente ou é (C₁₋₄) alquileno, tal alquileno opcionalmente é substituído halogênio,

R₂ é -P(O)(OH)(OH), ou um grupo da fórmula



X é um grupo da fórmula



10

anel A é (C₅₋₁₂)cicloalquileno, (C₅₋₁₂)cicloalquenileno ou fenileno,

e

anel B é (C₅₋₁₂)cicloalquila não-substituída, (C₅₋₁₂)cicloalquenila ou (C₆₋₁₂)arila,

15

ou (C₅₋₁₂)cicloalquila, (C₅₋₁₂)cicloalquenila ou (C₆₋₁₂)arila substituída por R₅, em que

R₅ é halogênio, halo(C₁₋₄)alquila, halo(C₁₋₄)alquilóxi, carboxila, nitro, amino, um grupo contendo fósforo, um grupo contendo enxofre, ou acila ou acilóxi compreendendo 1 a 12 átomos de carbono ao lado do grupo CO, ou

20

R₅ é um grupo -ZR₆, em que

Z não está presente ou é NH, O ou S, e

R₆ é hidrogênio se Z estiver presente, ou

R₆ é, por exemplo, se Z está presente ou não,

(C₃₋₁₂)cicloalquila, (C₅₋₁₂)cicloalquenila, (C₆₋₁₂)arila, ou heterocicli-
la, incluindo heterocicli aromática e alifática compreendendo 3 a 12 mem-
bros de anel, por exemplo 5 ou 6, e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N,
O ou S, ou

- 5 (C₁₋₂₂)alquila, tal como (C₁₋₁₂)alquila, (C₂₋₂₂)alquenila, tal como
(C₂₋₁₂)alquenila, ou (C₂₋₂₂)alquinila, tal como C₂₋₁₂)alquinila, tal alquila, alque-
nila ou alquinila são não-substituídas ou substituídas por (C₆₋₁₂)arila, ou

Um pró-fármaco de um composto da fórmula I que é um com-
posto da fórmula I em que R₂ é um éster de ácido fosfórico ou grupo amida
10 de ácido fosfórico (amidato), opcionalmente na forma de sal, em que o éster
de ácido fosfórico ou porção de amida é um grupo que é hidrolisável, ou
um pró-fármaco de um composto da fórmula I que é um composto da fórmu-
la I em que o nitrogênio do grupo amina é substituído por um grupo que é
hidrolisável.

- 15 2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em
que

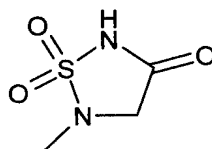
A é hidrogênio, metila ou etila,

R₁ é um grupo Y-R₂,

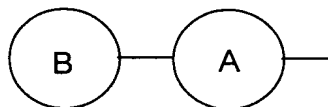
Y não está presente ou é -CH₂-, -CF₂- or- CF₂-CF₂-,

- 20 R₂ é -P(O)(OH)(OH); ou

R₂ é um grupo da fórmula



X é um grupo da fórmula



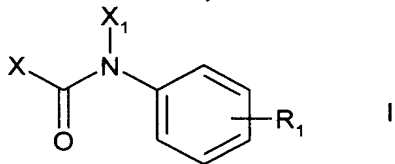
anel A é fenileno não-substituído ou adamatileno, e

- anel B é fenila, tal fenila é não-substituída ou substituída por hexila, hidróxi,
25 metóxi, butóxi, octilóxi, decilóxi ou benzilóxi.

3. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das rei-
vindicações ou 2, em que A é hidrogênio.

4. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações ou 2, em que A é (C₁₋₄)alquila.

5. Composto da fórmula I que é um composto da fórmula

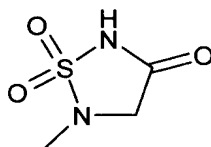


em que R₁ é um grupo Y-R₂ ou -Y-R₂,

5 Y não está presente ou é -CH₂-, -CF₂- or- CF₂-CF₂-,

R₂ é -P(O)(OH)(OH); ou

R₂ é um grupo da fórmula

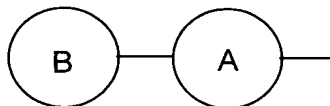


R'₂ é -P(O)(OR₃)(OR₄) em que R₃ e R₄ independentemente um do outro são hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila e em que pelo menos um de R₃ e R₄ é (C₁₋₄)alquila, ou

R'₂ é -P(O)(OR'₃)(OR'₄) em que R'₃ e R'₄ independentemente um do outro são hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila, em que alquila é substituída por (C₁₋₆)alquilcarbonilóxi e em que pelo menos um de R'₃ e R'₄ é diferente de hidrogênio; ou

15 R'₂ é -P(O⁻)(O)(O-CH₂-CH₂-N⁺(C(CH₃)₃)).

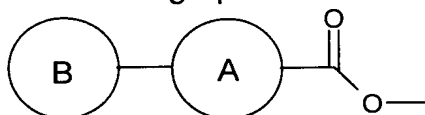
X é um grupo da fórmula



anel A é fenileno não-substituído ou adamantileno, e

anel B é fenila, tal fenila é não-substituída ou substituída por hexila, decila, hidróxi, metóxi, butóxi, por exemplo n-butóxi, heptilóxi, octilóxi, decilóxi ou benzilóxi, e

X₁ é hidrogênio ou um grupo da fórmula

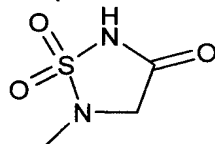


em que anel A e anel B são como definido acima, com a condição de que

X_1 seja diferente de hidrogênio, ou R_1 seja $-Y-R_2'$, ou

X_1 seja diferente de hidrogênio e R_1 seja $-Y-R_2'$,

e com a condição de que, se R_2 é um grupo da fórmula



5 então R_1 é $-Y-R_2'$.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, selecionado do grupo consistindo em

1. [3-(1,1,4-trioxo-1 λ^6 -[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4'-octilóxi-bifenil-4-carboxílico,
- 10 2. ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
3. ácido {2-[(4'-hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
4. ácido {2-[(3-fenil-adamantano-1-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
- 15 5. ácido {2-[(4'-metóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
6. ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
7. ácido (difluoro-{3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 20 8. ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
9. dietil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
10. dietil éster de ácido (difluoro-{3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 25 11. dietil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
12. monoetil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,

13. monoetil éster de ácido (difluoro-{3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
14. monoetil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 5 15. dietil éster de ácido (1,1,2,2-tetrafluoro-2-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
16. monoetil éster de ácido (1,1,2,2-tetrafluoro-2-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
17. ácido (1,1,2,2-tetrafluoro-2-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 10 18. ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
19. monoetil éster de ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
20. dietil éster de ácido {2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
- 15 21. ácido {3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
22. monoetil éster de ácido {3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
23. dietil éster de ácido {3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
- 20 24. ácido [3-(4-heptilóxi-benzoilamino)-fenil]-fosfônico,
25. monoetil éster de ácido {4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
26. dietil éster de ácido {4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico,
- 25 27. ácido 3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
28. monoetil éster de ácido {3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
- 30 29. dietil éster de ácido {2-[(4'-decilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
30. ácido {2-[(4'-decilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-

- fosfônico,
31. ácido {2-[(4'-benzilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-
fosfônico,
- 5 fosfônico,
32. ácido {2-[(4'-hidróxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-
fosfônico,
33. ácido {4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-
fosfônico,
34. ácido {2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
35. ácido {2-[(4'-butóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-
10 fosfônico,
36. [2-({2-[(4'-hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-hidróxi-
fosfinoilóxi)-etil]-trimetil-amônio,
37. etil éster metil éster de ácido (difluoro-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-
carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 15 38. dietil éster de ácido (1,1,2,2-tetrafluoro-2-{4-[(4'-octilóxi-
bifenil-4-carbonil)-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
39. hidróxi-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-
fosfinoiloximetil éster de ácido 2,2-dimetil-propiônico,
40. (2,2-dimetil-propioniloximetóxi)-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-
20 carbonil)-amino]-benzil}-fosfinoiloximetil éster de ácido 2,2-dimetil-propiônico,
41. dietil éster de ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-
(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
42. dietil éster de ácido (1,1,2,2-tetrafluoro-2-{2-[(4'-octilóxi-
bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 25 43. dietil éster de ácido (1,1,2,2-tetrafluoro-2-{3-[(4'-octilóxi-
bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
44. ácido (difluoro-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octilóxi-
bifenil-4-carbonilóxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
45. ácido (1,1,2,2-tetrafluoro-2-{3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-
30 amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
46. ácido (1,1,2,2-tetrafluoro-2-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-
amino]-fenil}-etil)-fosfônico

47. dietil éster de ácido (2-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
48. dietil éster de ácido (2-{3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 5 48a. dietil éster de ácido (2-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
49. ácido (2-{2-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
50. ácido (2-{3-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
- 10 51. ácido (2-{4-[(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfônico,
52. {4-[(4'-Octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfônico acid,
53. {3-[(4'-Octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico acid
- 15 dietil éster.
54. dietil éster de ácido ({2-[etil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-difluoro-metil)-fosfônico,
55. dietil éster de ácido (difluoro-{2-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 20 56. etil éster metil éster de ácido (difluoro-{2-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
57. dietil éster de ácido (difluoro-{4-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
58. etil éster metil éster de ácido (difluoro-{4-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 25 59. dietil éster de ácido (difluoro-{3-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
60. etil éster metil éster de ácido (difluoro-{3-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
- 30 61. monoetil éster de ácido (difluoro-{3-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico,
62. ácido (difluoro-{4-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-

fenil}-metil)-fosfônico,

63. ácido (difluoro-{2-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico, e

5 64. ácido (difluoro-{3-[metil-(4'-octilóxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfônico;

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 6 na forma de um sal.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para uso como um produto farmacêutico.

10 9. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 em associação com pelo menos um excipiente farmacêutico.

15 10. Método para tratamento de distúrbios mediados por atividade esfingomielinase (aSMase), tal tratamento compreende administrar a um sujeito em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios que são mediados por atividade esfingomielinase (aSMase).

20 12. Combinação de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 com pelo menos uma segunda substância de fármaco.

25 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 em combinação com pelo menos uma segunda substância de fármaco para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 8, 10 ou 11.

14. Composto selecionado do grupo consistindo em dietil éster de ácido [1,1,2,2-tetrafluoro-2-(2-nitro-fenil)-etil]-fosfônico,

30 dietil éster de ácido [difluoro-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfônico, dietil éster de ácido [1,1,2,2-tetrafluoro-2-(3-nitro-fenil)-etil]-fosfônico,

dietil éster de ácido [1,1,2,2-tetrafluoro-2-(4-nitro-fenil)-etil]-

fosfônico,

dietil éster de ácido [(2-etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico,

dietil éster de ácido [difluoro-(2-hidroxiamino-fenil)-metil]-

fosfônico,

- 5 dietil éster de ácido [(3-etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfônico, e
dietil éster de ácido (3-nitro-feniletinil)-fosfônico.

RESUMO

Patente de invenção: "INIBIDORES DE α SMase".

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que A é hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila, R₁ é um grupo Y-R₂. Y não está presente
5 ou é (C₁₋₄)alquilenos, cujo alquilenos opcionalmente é substituído, por exemplo, um ou mais dobraduras, por hologênio, tais como F, R₂ é – P(O)(OH)(OH), ou um grupo de anel A de fórmula (a) ou (b) ou (c) é (C₅₋₁₂)cicloalquilenos, (C₅₋₁₂)cicloalquenilenos ou fenilenos, e o anel B é (C₅₋₁₂)cicloalquila, (C₅₋₁₂)cicloalquenila ou (C₅₋₁₂) arila não substituído ou substituído
10 tuído e seus usos como produtos farmacêuticos.