



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

(21) **PI0709771-9 A2**

(22) Data de Depósito: 27/03/2007  
(43) Data da Publicação: 26/07/2011  
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/4166 2006.01  
A61K 31/4178 2006.01  
A61K 31/4439 2006.01  
C07D 233/86 2006.01  
C07D 401/04 2006.01

(54) Título: **MODULADOR DE RECEPTOR DE ANDROGÊNIO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA E DOENÇAS ASSOCIADAS COM RECEPTOR DE ANDROGÊNIO**

(57) Resumo: MODULADOR DE RECEPTOR DE ANDROGENIO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA E DOENÇAS ASSOCIADAS COM RECEPTOR DE ANDROGÊNIO A presente invenção refere-se a um composto hidantoina útil para a prevenção ou tratamento de doenças ou distúrbios hiperproliferativos.

(30) Prioridade Unionista: 27/03/2006 US 60/785,978,  
28/07/2006 US 60/833,790

(73) Titular(es): The Regents Of The Unifversity Of California

(72) Inventor(es): Charles L. Sawyers, Chris Tran, John Wongvipat, Michael Jung, Samedy Ouk

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007007485 de 27/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/126765de 08/11/2007

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MODULADOR DE RECEPTOR DE ANDROGÊNIO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA E DOENÇAS ASSOCIADAS COM RECEPTOR DE ANDROGÊNIO**".

5                   **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a compostos de hidantoína, tio-dantoínas, ditioidantoínas, hidantoiniminas e tioidantoiniminas, métodos de uso de tais compostos no tratamento de condições associadas ao receptor de androgênio, tal como doenças relacionadas à idade, por exemplo, câncer  
10 de próstata, e a composições farmacêuticas contendo tais compostos.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

Câncer de próstata é a incidência mais comum de câncer e a segunda causa mais freqüente de morte em homens ocidentais. Quando o câncer está alojado localmente, a doença pode ser curada com cirurgia e  
15 radioterapia. No entanto, 30% de tal câncer reincidentem com doença metastática distante e outros têm doença avançada no diagnóstico. A doença em estágio avançado é tratada por castração e/ou administração de antiandrogênios, a assim chamada terapia de privação de androgênio. A castração diminui os níveis circulantes de androgênio e reduz a atividade do receptor  
20 de androgênio (AR). A administração de bloqueadores antiandrogênios AR funciona ao competir com a ligação de androgênio e deste modo reduz a atividade de AR. Embora inicialmente eficazes, esses tratamentos falham rapidamente e o câncer se torna refratário a hormônio.

Recentemente, a superexpressão de AR foi identificada e vali-  
25 dada como uma causa do câncer de próstata refratário a hormônio (*Nat. Med*, 2004, 10, 33-39). A superexpressão é suficiente para causar progressão do câncer de próstata sensível a hormônio a câncer refratário a hormônio, sugerindo que inibidores de AR melhores do que os medicamentos atuais podem inibir a progressão do câncer de próstata. Foi demonstrado que  
30 AR e sua ligação de ligante são necessários para o crescimento de câncer de próstata refratário a hormônio, indicando que o AR ainda é um alvo para esta doença. Foi demonstrado também que a superexpressão do AR conver-

te antiandrogênios de antagonistas em agonistas em câncer de próstata refratário a hormônio (um antagonista de AR inibe a atividade de AR e um agonista de AR estimula a atividade de AR). Dados desta pesquisa explicam porque castração e antiandrogênios falham em prevenir progressão do câncer e revelam propriedades não-reconhecidas de câncer de próstata refratário a hormônio.

Bicalutamida (nome de marca: CASODEX) é o antiandrogênio mais comumente usado. Embora tenha um efeito inibidor sobre AR em câncer de próstata sensível a hormônio, ela falha em suprimir AR quando o câncer se torna refratário a hormônio. Duas fraquezas dos antiandrogênios atuais são culpadas por falharem em prevenir a progressão do câncer de próstata em estágio de doença sensível a hormônio a doença refratária a hormônio e em efetivamente tratar o câncer de próstata refratário a hormônio. Uma são suas atividades antagonísticas fracas e a outra são suas atividades agonísticas fortes quando AR é superexpresso em câncer de próstata refratário a hormônio. Portanto, inibidores melhores de AR com atividades antagonistas mais potentes e atividades agonistas mínimas são necessários para retardar a progressão da doença e tratar o câncer de próstata refratário a hormônio fatal.

Antiandrogênios não-esteroidais têm sido preferidos em vez dos compostos esteróides para câncer de próstata porque eles são mais seletivos e têm menos efeitos colaterais. Uma ampla variedade de tais compostos foi descrita nas patentes norte-americanas US 4.097.578 e 5.411.981 e 5.705.654, pedidos de patente norte-americanos publicados 2004/0009969 e 2007/0004753 e pedidos de patente internacionais PCT publicados como WO 97/00071, WO 00/17163 e WO 06/24118.

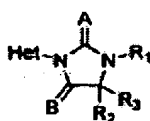
Conseqüentemente, a identificação de compostos que têm grande potência em antagonizar a atividade andrógena, e que têm atividade agonista mínima, venceria o câncer de próstata refratário a hormônio (HRPC) e evitaria ou diminuiria a progressão do câncer de próstata sensível a hormônio (HSPC). Há uma necessidade na técnica da identificação de moduladores seletivos do receptor de androgênio, tal como moduladores

que são não-esteroidais, não-tóxicos e seletivos de tecido.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Uma série de compostos que modula a função dos receptores de hormônio nucleares, especialmente o receptor de androgênio, é apresentada. Estes compostos podem causar o desaparecimento de células de câncer de próstata e tumores.

Em uma modalidade, um composto é de acordo com a fórmula II.



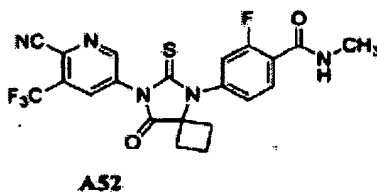
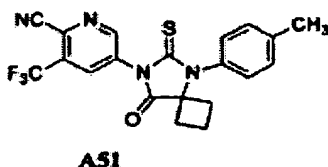
Fórmula II

Het representa uma unidade heterocíclica de 5 ou 6 átomos. A e B são independentemente selecionados de oxigênio, enxofre, e N-R<sub>9</sub>, com R<sub>9</sub> sendo selecionado de hidrogênio, arila, arila substituída, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclicos aromáticos ou não-aromáticos, heterocíclicos substituídos aromáticos ou não-aromáticos, cicloalquila, cicloalquila substituída, SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>. R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, arila ou arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclicos aromáticos ou não-aromáticos ou heterocíclicos aromáticos ou não-aromáticos substituídos. R<sub>1</sub> é selecionado de hidrogênio, arila, arila substituída, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclicos aromáticos ou não-aromáticos, heterocíclicos aromáticos ou não-aromáticos substituídos, cicloalquila, cicloalquila substituída, SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>. R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são in-

dependentemente selecionados de hidrogênio, arila, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituída, ou junto com o carbono ao qual eles estão ligados, formam um ciclo que pode ser cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído.

$R_1$  e  $R_2$  podem ser conectados para formarem um ciclo que pode ser heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído.  $R_{11}$  e  $R_{12}$  podem ser conectados para formarem um ciclo que pode ser heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituída.

Por exemplo, o composto pode ser A51 ou A52.



Em uma modalidade, uma composição farmacêutica inclui uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um carreador, diluente ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

A composição farmacêutica pode incluir uma solução de dimetilsulfóxido, solução salina tamponada com fosfato e água. A composição farmacêutica pode incluir dimetilsulfóxido, uma carboximetilcelulose, um polisorbato e água.

Uma modalidade de um método inclui prevenção ou tratamento da doença ou distúrbio relacionado à atividade de receptor nuclear.

Um método para prevenção ou tratamento de distúrbio hiperproliferativo, tal como câncer de próstata sensível a hormônio ou câncer de próstata refratário a hormônio, pode incluir administração de um composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um indivíduo necessitando de tal prevenção ou tratamento, assim prevenindo ou tratando o distúrbio hiperproliferativo. O composto pode ser administrado em uma dosagem na faixa de 1 mg por quilo de peso corporal ao dia a cerca de 50 mg por quilo de peso corporal ao dia. O composto pode ser administrado, por exemplo, com injeção intravenosa, injeção no tecido, intraperitonealmente, oralmente ou nasalmente.

### DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é um gráfico em barras mostrando o efeito antagonista de compostos **A51** e **A52** sobre células de câncer HS.

A Figura 2 é um gráfico em barras mostrando o efeito antagonista de compostos **A51** e **A52** sobre células de câncer HS.

A Figura 3 é um gráfico em barras mostrando o efeito antagonista de compostos **A51** e **A52** sobre células de câncer HR.

A Figura 4 é um gráfico mostrando o comportamento farmacocinético do composto **A52**.

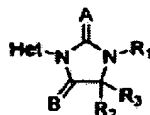
A Figura 5 é um gráfico mostrando o efeito do composto **A52** sobre o tamanho do tumor superexpresso LnCaP-AR a 10mg/kg.

A Figura 6 apresenta imagens que mostram o desaparecimento da atividade de Luciferase após 17 dias de tratamento com composto **A52**.

### DESCRIÇÃO DETALHADA

Modalidades da invenção são discutidas em detalhes abaixo. Ao descrever as modalidades, terminologia específica é usada de modo por questão de clareza. No entanto, a invenção não pretende ser limitada à terminologia específica assim selecionada. Uma pessoa versada na técnica relevante reconhecerá que outras partes equivalentes podem ser empregadas e outros métodos podem ser desenvolvidos sem sair do escopo ou espírito da invenção. Todas as referências citadas aqui são incorporadas por referência como se cada uma tivesse sido individualmente incorporada.

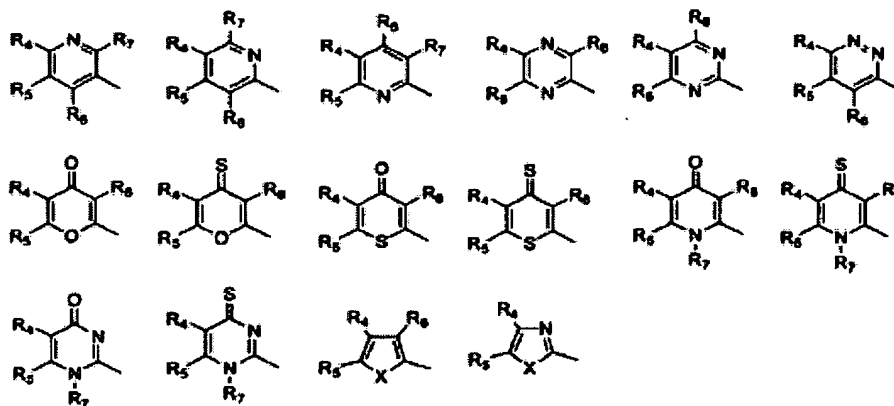
A presente invenção refere-se a compostos da fórmula II, métodos de uso de tais compostos como moduladores de receptores de androgênio e a composições farmacêuticas contendo tais compostos e sais dos mesmos. Compostos da fórmula II podem ser usados para agonizar ou antagonizar a função do receptor nuclear. Os compostos podem ser usados para antagonizar o receptor de androgênio. Uso destes compostos não está limitado a afetar o receptor de androgênio, mas pode, por exemplo, também ser útil para o tratamento de outras doenças relacionadas à função receptora nuclear. Fórmula II pode ser representada pela estrutura



10

Fórmula II,

onde, Het é uma unidade heterocíclica de 5 a 6 átomos. Unidades heterocíclicas preferidas são selecionadas de compostos representados pelas estruturas



e similares. No entanto, a invenção não pretende estar limitada a compostos tendo essas estruturas.

Aqui, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, e R<sub>7</sub> são independentemente selecionados do grupo contendo hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, halogênio, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NH(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>. R<sub>4</sub> é de preferência CN ou

20

NO<sub>2</sub>. R<sub>5</sub> é de preferência trifluormetila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada e halogênio. R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são de preferência hidrogênio, alquila ou halogênio. R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> podem ser independentemente conectados para formarem um ciclo que pode ser aromático, aromático substituído, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída. X é selecionado de enxofre (S), oxigênio (O), NR<sub>8</sub> onde N é nitrogênio e R<sub>8</sub> é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, halogênio, (CO)R<sub>11</sub>, (CO)OR<sub>11</sub>, (CS)R<sub>11</sub>, (CS)OR<sub>11</sub>.

R<sub>1</sub> é selecionado de hidrogênio, arila, arila substituída, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>. R<sub>1</sub> é de preferência arila, arila substituída, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída.

R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são independentemente selecionados de hidrogênio, arila, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída. R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> podem ser conectados para formarem um ciclo que pode ser heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída. R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> podem ser conectados para formarem um ciclo heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído.

A e B são independentemente selecionados de oxigênio (O),

enxofre (S) e N-R<sub>9</sub>. R<sub>9</sub> é selecionado de hidrogênio, arila, arila substituída, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclico aromático ou não-  
 5 aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>.

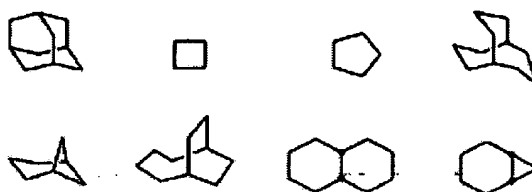
R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila ou alqui-  
 10 nila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído. R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> podem ser conectados para formarem um ciclo que pode ser heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico  
 15 aromático substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída.

As definições a seguir se aplicam aos termos como usado ao longo deste relatório descritivo, a menos que de outra forma limitado em casos específicos.

Conforme aqui usado, o termo "alquila" significa cadeias de hidrocarbono ramificadas ou não-ramificadas, de preferência tendo de 1 a 8  
 20 átomos de carbono, tal como, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, 2-metilpentila, pentila, hexila, isoexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila, 2,2,4-trimetilpentila e similar. "Alquila substituída" inclui um grupo alquila opcionalmente substituído com um ou mais grupos  
 25 funcionais que são ligados comumente a tais cadeias, tal como, hidroxila, bromo, flúor, cloro, iodo, mercapto ou tio, ciano, alquiltio, heterociclila, arila, heteroarila, carboxila, carbalcoíla, alquila, alquenila, nitro, amino, alcoxila, amido e similar para formar grupos alquila tal como trifluormetila, 3-hidroxiexila, 2-carboxiopropila, 2-fluoretila, carboximetila, cianobutila e similar.

A menos que indicado de outra forma, o termo "cicloalquila" como empregado abaixo sozinho ou como parte de outro grupo indica grupos hidrocarbono cíclicos saturados ou parcialmente insaturados (contendo 1 ou

mais ligações duplas) contendo 1 a 3 anéis, incluindo monocicloalquila, bicicloalquila e tricicloalquila, contendo um total de 3 a 20 átomos de carbono que formam os anéis, de preferência 3 a 10 átomos de carbono, e que podem ser fundidos a 1 ou 2 anéis aromáticos como descrito para arila, que incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclodecila e ciclododecila, cicloexenila. "Cicloalquila substituída" inclui um grupo cicloalquila opcionalmente substituído com 1 ou mais substituintes tal como halogênio, alquila, alcóxi, hidróxi, arila, arilóxi, arilalquila, cicloalquila, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acila, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol e/ou alquiltio e/ou qualquer dos substituintes incluídos na definição de "alquila substituída". Por exemplo,



e similares.

A menos que indicado de outra forma, o termo "alquenila" conforme aqui usado por si só ou como parte de outro grupo refere-se a radicais de cadeia direta ou ramificada de 2 a 20 carbonos, de preferência 2 a 12 carbonos, e com mais preferência 2 a 8 carbonos na cadeia normal, a qual inclui uma ou mais ligações duplas na cadeia normal, tal como vinila, 2-propenila, 3-butenila, 2-butenila, 4-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 2-heptenila, 3-heptenila, 4-heptenila, 3-octenila, 3-nonenila, 4-decenila, 3-undecenila, 4-dodecenila, 4,8,12-tetradecatrienila e similar. "Alquenila substituída" inclui um grupo alquenila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tal como substituintes incluídos acima na definição "alquila substituída" ou "cicloalquila substituída".

A menos que indicado de outra forma, o termo "alquinila" conforme aqui usado por si só ou como parte de outro grupo refere-se a radicais de cadeia direta ou ramificada de 2 a 20 carbonos, de preferência 2 a 12 carbonos, e com mais preferência 2 a 8 carbonos na cadeia normal, a qual inclui uma ou mais ligações triplas na cadeia normal, tal como 2-propinila, 3-

butinila, 2-butinila, 4-pentinila, 3-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 2-heptinila, 3-heptinila, 4-heptinila, 3-octinila, 3-noninila, 4-decinila, 3-undecinila, 4-dodecinila, e similar. "Alquinila substituída" inclui um grupo alquinila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tal como substituintes  
 5 incluídos acima na definição "alquila substituída" ou "cicloalquila substituída".

Os termos "arilalquila", "arilalquenila" e "arilalquinila" como usados sozinhos ou como parte de outro grupo referem-se a grupos alquila, alquenila, e alquinila como descritos acima tendo um substituinte arila. Exemplos representativos de arilalquila incluem, mas não estão limitados a, benzi-  
 10 la, 1- e 2-feniletila, 2- e 3-fenilpropila, benzidril e naftilmetila e similar. "Ari-  
 lalquila substituída" inclui grupos arilalquila em que a porção arila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes, tal como substituintes incluídos acima na definição de "alquila substituída" e "cicloalquila substituída".

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

Os termos "alquila halogenada", "alquenila halogenada" e "alquinila halogenada" como usados aqui sozinhos ou como parte de outro grupo referem-se a "alquila", "alquenila" e "alquinila" que são substituídas  
 20 por um ou mais átomos selecionados de flúor, cloro, bromo e iodo.

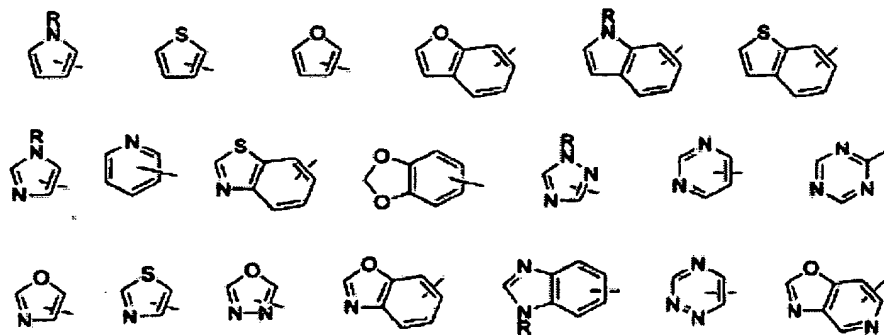
A menos que indicado de outra forma, o termo "arila" ou "Ar" como empregado aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos aromáticos monocíclicos ou policíclicos contendo 6 a 10 carbonos na porção do anel (tal como fenila ou naftila incluindo 1-naftila e 2-naftila) e po-  
 25 de opcionalmente incluir um a três anéis adicionais fundidos a anel carbocíclico ou um anel heterocíclico (tal como anéis arila, cicloalquila, heteroarila ou cicloeteroalquila).

"Ari-la substituída" inclui um grupo arila opcionalmente substituído com um ou mais grupos funcionais, tal como halo, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, trifluormetila, trifluormetóxi, alquinila, cicloalqui-  
 30 la, cicloalquilalquila, cicloeteroalquila, cicloeteroalquilalquila, arila, heteroarila, arialquila, arilóxi, ariloxialquila, arilalcóxi, alcoxicarbonila, arilcarbonila,

arilalquenila, aminocarbonilarila, ariltio, arilsulfonila, arilazo, heteroarilalquila, heteroalquenila, heteroarileteroarila, heteroarilóxi, hidróxi, nitro, ciano, amino, amino substituído onde o amino inclui 1 ou 2 substituintes (os quais são alquila, arila ou qualquer um dos outros compostos arila mencionados na definição), carbamoíla, alquil carbamoíla, carbóxi amidificado, carboxialquila amidificada, carboxialquila amidificada com alquila, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquila, alcoxiariltio, alquilcarbonila, arilcarbonila, alquilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonila, arilsulfonilalquila, arilsulfonilamino ou arilsulfonaminocarbonila e/ou qualquer dos substituintes alquila aqui mostrados.

A menos que indicado de outra forma, o termo "heterocíclico" ou "heterociclo", conforme aqui usado, representa um sistema de anel monocíclico com 5 a 10 membros estável substituído ou não-substituído que pode ser saturado ou insaturado, e que consiste em átomos de carbono e a partir de um a quatro heteroátomos selecionados de N, O, ou S, e onde os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. O anel heterocíclico pode ser ligado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, piperidinila, piperazinila, oxopiperazinila, oxopiperidinila, oxopirrolidinila, azepinila, oxoazepinila, pirrolila, pirrolidinila, furanila, tienila, pirazolila, pirazolidinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piradazinila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolila, isoxazolidinila, morfonila, tiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, tiadiazolila, tetraidropiranila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfona e oxadiazolila. O termo "heterocíclico aromático" conforme aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a anel aromático com 5 a 7 membros que inclui 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos tal como nitrogênio, oxigênio ou enxofre e tais anéis fundidos a um anel arila, cicloalquila, heteroarila, ou heterocicloalquila (por exemplo, benzotiofenila, indolila) e inclui possíveis N-óxidos. "Heteroarila substituída" inclui um grupo heteroarila opcional-

mente substituído com 1 a 4 substituintes, tal como os substituintes incluídos acima na definição de "alquila substituída" e "cicloalquila substituída". Exemplos de grupos heteroarila incluem os seguintes:



e similares.

- 5 Os compostos da fórmula II podem estar presentes como sais, que também estão dentro do escopo da invenção. Sais farmacologicamente aceitáveis (isto é, fisiologicamente aceitáveis, não-tóxicos) são preferidos. Se os compostos da fórmula II tiverem, por exemplo, ao menos um centro básico, eles podem formar sais de adição ácidos. Estes são formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos fortes, tal como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido hidroálico, com ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tal como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que são substituídos ou não-substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo, ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados ou não-saturados, por exemplo, ácido oxálico, malônico, succínico, málico, fumárico, ftálico ou tereftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tal como aminoácidos, (por exemplo ácido aspártico ou glutâmico ou lisina ou arginina), ou ácido benzóico, ou com ácidos sulfônicos orgânicos, tal como (C1-C4)alquila ou ácidos arilsulfônicos, que são não substituídos ou substituídos, por halogênio, por exemplo ácido metil- ou p-tolueno-sulfônico. Sais de adição ácidos correspondentes podem ser também formados tendo, caso desejado, um centro básico adicionalmente presente. Os compostos da fórmula II tendo pelo menos um grupo ácido (por exemplo, COOH) podem também formar sais com bases. Sais adequados com bases são, por exemplo, sais de metal, tal como sais de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por
- 10
- 15
- 20
- 25

exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio, ou sais com amônia ou uma amina orgânica, tal como, morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono-, di-, ou trialkilamina inferior, por exemplo, etila, terc-butila, dietila, diisopropila, trietila, tributila ou dimetil-propilamina, ou uma mono-, di- ou tri-  
5 dróxi- alquilamina inferior, por exemplo mono, di ou trietanolamina. Sais internos correspondentes podem ser ainda formados. Sais que são inadequados para usos farmacêuticos, mas que podem ser empregados, por exemplo, para o isolamento ou purificação de compostos livres de fórmula II ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, também são incluídos. Sais preferi-  
10 dos dos compostos de fórmula II que contêm um grupo básico incluem monoclорidrato, hidrogenossulfato, metanossulfonato, fosfato ou nitrato. Sais preferidos do composto de fórmula II que contêm um grupo ácido incluem sais de sódio, potássio e magnésio e aminas orgânicas farmacêuticamente aceitáveis.

15 O termo "modulador" usado na presente invenção refere-se a um composto químico com capacidade de tanto melhorar (por exemplo, atividade "agonista") ou inibir (por exemplo, atividade "antagonista") uma propriedade funcional de atividade ou processo biológico (por exemplo, atividade da enzima ou ligação do receptor); tal aumento ou inibição pode ser con-  
20 tingente na ocorrência de um evento específico, tal como ativação de um curso de transdução de sinal, e/ou pode se manifestar somente em tipos de célula particulares.

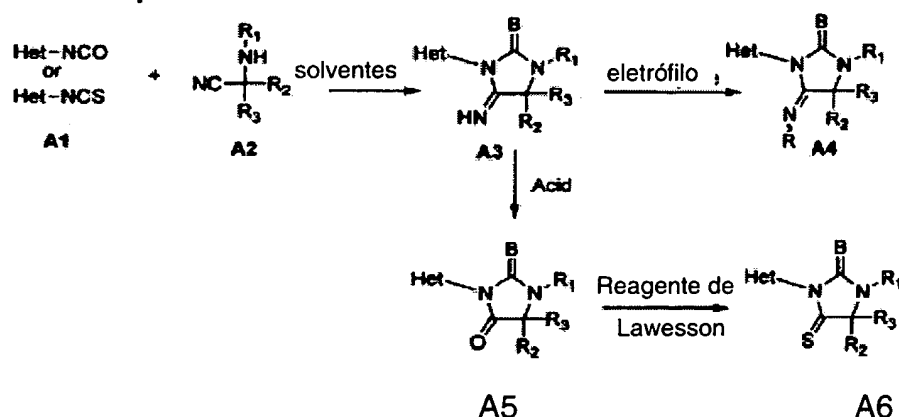
O termo "ésteres de pró-fármaco" como empregado aqui inclui iminas, ésteres e carbonatos formados ao reagir uma ou mais hidroxilas de  
25 compostos de fórmula II com agentes acilantes substituídos com alquila, alcóxi ou arila empregando procedimentos conhecidos daqueles versados na técnica de gerar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos e similar. Qualquer composto que pode ser convertido *in vivo* para fornecer o agente bioativo (isto é, o composto de fórmula II) é um pró-fármaco dentro do esco-  
30 po e espírito da invenção. Várias formas de pró-fármacos são bem-conhecidas na técnica. Uma descrição compreensiva de pró-fármacos e derivados de pró-fármaco está descrita em: (1) *The Practice of Medicinal Che-*

mistry, Camille G. Wermuth e outros, Cap. 31,(Academic Press,1996); (2) *Design of Prodrugs* (editado por H. Bundgaard, (Elsevier,1985);(3) *A textbook of Drug Design and Development*, P.Krogsgaard-Larson e H. Bundgaard, Eds. Cap. 5, pgs. 113-191 (Harwood Academic Publishers,1991).

## 5 SÍNTESE

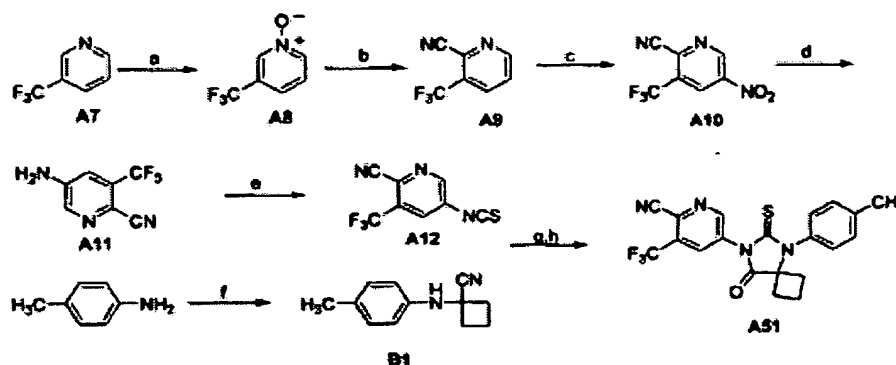
Os compostos da fórmula II da invenção podem ser preparados como mostrado nos esquemas de reação a seguir e descrição dos mesmos, assim como procedimentos relevantes publicados na literatura que podem ser usados por uma pessoa versada na técnica. Exemplos de reagentes e  
10 procedimentos para estas reações aparecem a seguir e nos Exemplos de trabalho.

### Esquema 1



Como ilustrado no esquema 1, compostos da fórmula **A4** podem ser preparados a partir do intermediário **A3** com um eletrófilo apropriado.  
15 Intermediários de fórmula **A3** podem ser obtidos reagindo intermediários **A1** com **A2** em um solvente apropriado tal como N,N-dimetilformamida . Intermediários **A1** e **A2** podem ser obtidos comercialmente, podem ser preparados através de métodos conhecidos na literatura ou podem ser prontamente  
20 preparados por uma pessoa versada na técnica. Compostos de fórmula **A3** podem ser tratados com ácido para dar compostos de fórmula **A5**. Compostos de fórmula **A5** podem ser tratados com reagente de Lawesson para se obter compostos de fórmula **A6**.

### Esquema 2: Síntese de A51



### Síntese de 3-(trifluorometil)piridina-N-óxido, **A8**

A uma mistura de 3-(trifluorometil)piridina **A7** (1,47 g, 10 mmols) e metiltrioxorênio (0,0025 g, 0,01 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionado peróxido de hidrogênio a 30% (4 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Uma pequena porção de MnO<sub>2</sub> (3 mg) foi adicionada e o meio foi agitado por mais uma hora e depois foi adicionado diclorometano (50 ml). O meio foi lavado com salmoura, seco em MgSO<sub>4</sub> e concentrado para obter composto **A8** com um pó esbranquiçado (1,56 g, 9,6 mmols, 96%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22-7,23 (m, 2H), 8,15 (d, *J*= 3,6,1H), 8,23 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 120,50 (q, *J*=3,5Hz), 121,58 (q, *J*=271,4 Hz), 126,48, 130,10 (q, *J*=34,5Hz), 136,52 (q, *J*= 3,7Hz), 141,89.

### Síntese de 2-ciano-3-(trifluorometil)piridina, **A9**

A uma solução de 3-(trifluorometil)piridina-N-óxido **A8** (1,3 g, 8 mmols) em acetonitrila foram adicionados cianeto de trimetilsilila (0,99 g, 10 mmols) e trietilamina (2,02 g, 20 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas e depois lavada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada para dar um resíduo marrom que foi cromatografado (EtOAc: Pentano, 1:2). Composto **A9** foi obtido como um sólido amarelo claro (0,715 g, 4,16 mmols, 52%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (dd, *J*<sub>1</sub>=8,0Hz, *J*<sub>2</sub>= 4,8Hz, 1H), 8,15 (d, *J*= 8,0Hz, 1H), 8,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 114,18, 121,74 (q, *J*=272,3Hz), 126,65, 130,45 (q, *J*=33,8 Hz), 131,25, 134,66 (q, *J*= 4,2Hz), 153,44.

### Síntese de 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-nitropiridina, **A10**

A uma mistura de **A9** (0,688 g, 4 mmols) e nitrato de tetrametilamônio (1,09 g, 8 mmols) em 1,2-dicloroetano foi adicionado anidrido trifluoro-

racético (1,68 g, 8 mmols). A mistura foi vedada e aquecida a 60°C por 48 horas. A mistura foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada para dar um resíduo amarelo que foi cromatografado (EtOAc:pentano, 1:4) para dar composto **A10** (0,095 g, 0,44 mmol, 11%) e o material inicial restante. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (d, *J*=2,4Hz,1H), 9,69 (d, *J*=2,4Hz,1H); <sup>13</sup>C RMN (100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 112,70, 120,65 (q, *J*=273,5Hz), 129,11, 130,40 (q, *J*=4,4Hz), 131,58 (q, *J*=35,5Hz), 144,22, 148,23.

#### Síntese de 2-ciano-3-(trifluormetil)-5-aminopiridina, **A11**

Uma mistura de 2-ciano-3-(trifluormetil)-5-nitropiridina **A10** (0,095 g, 0,44 mmol) e pó de ferro (0,112 g, 2 mmols) em acetato de etila (1 ml) e ácido acético (1 ml) foi aquecida por 15 horas. A partícula sólida foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado e cromatografado (EtOAc: Pentano, 1:1) para dar o composto **A11** (0,075 g, 0,4 mmol, 91%). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,36 (s amplo 2H), 7,38 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,26 (d, *J*=2,4Hz, 1H).

Alternativamente, 2-ciano-3-(trifluormetil)-5-nitropiridina **A10** pode ser reagida com hidrogênio em Raney-Ni para se obter 2-ciano-3-(trifluormetil)-5-aminopiridina, **A11**.

#### Síntese de 5-isotiocianato-3-trifluormetilpiridina-2-carbonitrila, **A12**

A uma mistura heterogênea de 2-ciano-3-(trifluormetil)-5-nitropiridina **A11** (0,075g, 0,4 mmol) em água (2 ml) foi adicionado tiosfegênio (50 µl). A mistura foi agitada por 2 horas e depois lavada com água e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub> e concentrada para dar o composto **A12** (0,087 g, 0,38 mmol, 95%). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,72 (d, *J*=2,4Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 113,61, 121,04 (q, *J*=273,1Hz), 127,41, 130,38 (q, *J*=4,3Hz), 131,44 (q, *J*=34,4Hz), 133,55, 144,75, 150,30.

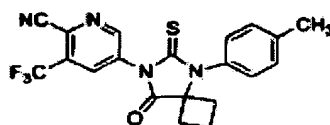
#### Síntese de 1-(4-metilfenil)aminociclobutanonitrila, **B1**

Cianida de trimetilsilila (0,93 ml, 7 mmols) foi adicionada em gotas a uma mistura de p-toluidina (0,535 g, 5 mmols) e ciclobutanona (0,42 g,

6 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 6 h e depois concentrada a vácuo para se obter um líquido marrom que foi submetido à cromatografia (diclorometano) para dar **B1** (0,912 g, 4,9 mmols, 98%) como um sólido amarelado.

5 Síntese de 5-(8-oxo-6-tioxo-5-(4-metilfenil)-5,7-diazaespiro [3,4]oct-7-il)-3-trifluormetilpiridino-2- carbonitrila, **A51**

Uma mistura de **A12** (0,057 g, 0,265 mmol) e **B1** (0,05 g, 0,265 mmol) em DMF (0,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 24h. A esta mistura foram adicionados metanol (2 ml) e HCl aquoso a 2N (1ml). A segunda mistura foi refluxada por 2 h. Após ser resfriada a temperatura ambiente, a mistura de reação foi derramada em água fria (10 ml) e extraída com acetato de etila (20 ml). A camada orgânica foi seca em  $MgSO_4$ , concentrada e cromatografada (diclorometano) para dar o composto **A51** (0,066 g, 0,159 mmol, 60%) como um pó branco.



15  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400MHz)  $\delta$  1,63-1,73 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,55-2,71 (m, 4H), 7,21 (d,  $J=8,4$ Hz, 2H), 7,41 (d,  $J=8,4$ Hz, 2H), 8,39 (d,  $J=2,0$ Hz, 1H), 9,11 (d,  $J=2,0$ Hz, 1H);  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100MHz)  $\delta$  13,70, 21,38, 31,46, 67,61, 113,88, 121,36 (q,  $J=272,9$ Hz), 129,45, 129,73, 130,40 (q,  $J=34, 3$ Hz), 130,86, 132,14, 132,53, 134,0,4 (q,  $J=4,3$ Hz), 140,33, 152,37, 174,74, 179,17.

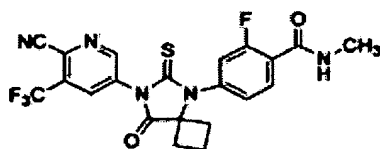
20 *N*-metil-4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluorbenzamida, **B2**

Cianida de sódio (1,47 g, 30 mmols) foi adicionada a uma mistura de *N*-metil 4-amino-2-fluorbenzamida (1,68 g, 10 mmols) e ciclobutanona (1,4 g, 20 mmols) em ácido acético a 90% (20 ml). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 24 horas. A mistura foi lavada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio e concentrada até secagem a vácuo. O sólido foi lavado com uma mistura de etil éter e hexano 50:50 (10ml) para remover cianidrina de ciclobutanona para dar após filtragem **B2** (2,19 g, 8,87 mmols, 89%).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400MHz)

$\delta$  1,87-1,95 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,35-2,41 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 2,97 (d,  $J=4,4$ Hz, 2H), 4,68 (s amplo 1H), 6,29 (dd,  $J=14,3$ , 1,8Hz, 1H), 6,48 (dd,  $J=8,3$ , 1,8Hz, 1H), 6,75 (q,  $J=4,4$ Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J=8,3$ , 8,3Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  15,7, 26,7, 33,9, 49,4, 100,2, ( d,  $J=29,5$ Hz), 110,6, 111,0 (d,  $J=11,8$ Hz), 133,1 (d,  $J=4,2$ Hz), 148,4 (d,  $J=12,0$ Hz), 162,0 (d,  $J=244,1$  Hz) , 164,4 (d,  $J=3,6$ Hz).

Síntese de 4-[7-(6-ciano-5-trifluormetilpiridin-3-il)-8-oxo-tioxo-5,7-diazaespiro [3.4]oct-5-il]-2-flúor-N-metilbenzamida, **A52**

Uma mistura de **A12** (0,03 g, 0,13 mmol) e **B2** (0,032g, 0,13 mmol) em DMF (0,5 ml) foi aquecida sob radiação microondas em 80°C por 20 horas. A esta mistura foram adicionados metanol (2 ml) e HCl aquoso a 2N (1ml). A segunda mistura foi refluxada por duas horas. Após ser esfriada para temperatura ambiente, a mistura de reação foi derramada em água fria (10 ml) e extraída com acetato de etila (15ml). A camada orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$ , concentrada e cromatografada (diclorometano:acetona, 95:5) para dar **A52** (0,022g, 0,046 mmol, 35%) como um pó branco.



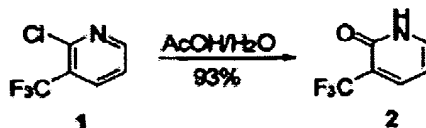
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  1,66 -1,76 (m, 1H), 2,19-2,31 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 2H) , 2,67-2,75 (m, 2H), 3,07 (d,  $J=4,9$ Hz, 3H), 6,75 (q,  $J=4,8$ Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J=11,4$ , 1,9Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J=8,3$ , 1,9Hz, 1H), 8,31 (dd,  $J=8,3$ , 8,3Hz, 1H), 8,34 (d,  $J=2,1$ Hz, 1H), 9,08 (d,  $J=2,1$ Hz, 1H) ;  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  13,6, 27,0, 31,7, 67,6, 113,7, 118,1, 118,4, 121,4 (q,  $J=272,9$ Hz), 126,5, 130,0, 130,5 (q,  $J=34,5$ Hz), 132,2, 133,7, 134,0 (q,  $J=4,2$ Hz), 138,7 (d,  $J=10,7$ Hz), 152,2, 160,5 (d,  $J=249,4$ Hz), 162,6, 174,1, 179,0;  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  -110,94-62,57.

**Esquema 3: Síntese de A52**

Em outras modalidades, a presente invenção refere-se ao método de sintetização de **A52** descrito abaixo. Em algumas modalidades, os Exemplos 1-8 podem ser realizados sequencialmente para sintetizar **A52**. No entanto, como uma pessoa versada na técnica compreenderá, a presen-

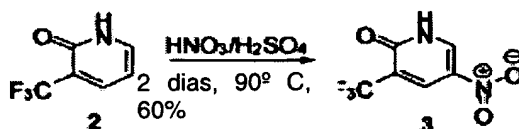
te invenção não está limitada às etapas nos exemplos 1-8 como etapas equivalentes àquelas abaixo são também compreendidas pela presente invenção. Pessoas versadas na técnica reconhecerão compostos adicionais que podem ser preparados utilizando metodologia similar.

5 Síntese de 3-(trifluormetil)piridin-2-(1H)-ona, 2



Uma solução de 2-cloro-3-(3-(trifluormetil)piridina 1 (5,00 g, 27,54 mmols) em uma mistura de ácido acético glacial (50 ml) e água (5 ml) foi refluxada por 7 dias. A mistura foi diluída com água (100 ml) e NaOH aquoso 6N foi adicionado até o pH de cerca de 5 a cerca de 6 ser alcançado. A mistura foi extraída com acetato de etila (3x40ml), as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e então todos os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila e hexano foi adicionado para precipitar um produto. Após a filtração, 3-(trifluormetil)piridin-2-(1H)-ona 2 foi obtida com um pó esbranquiçado (4,16 g, 25,51 mmols, 93%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,31 (s amplo 1H), 7,91 (d, J=7,1Hz, 1H), 7,69 (d, J=6,4Hz, 1H), 6,30 (t, J=6,7Hz, 1H).<sup>1</sup>

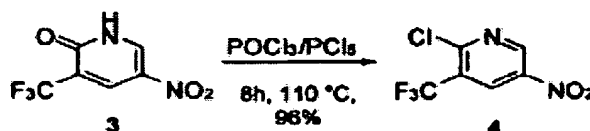
Síntese de 5-nitro-3-(trifluormetil)piridin-2(1H)-ona, 3



Uma mistura de 3-(trifluormetil)piridin-2-(1H)-ona 2 (2,00 g, 12,26 mmols) e ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 3,5 ml, 30%) foi aquecida para 90°C e ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>, 2,5 ml, 65%) foi adicionado. A mistura foi agitada a 90°C por 8 horas e ácido nítrico adicional (1 ml, 65%) foi adicionado. A mistura foi agitada por 6 horas adicionais a 90°C e foi então derramada em um béquer contendo gelo (30 ml). A mistura foi diluída com água (30 ml) e NaOH aquoso a 6N foi adicionado até um pH de cerca de 4 a cerca de 5. A mistura foi extraída com acetato de etila (3x40ml), as fases orgânicas combinadas secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e todos os solventes foram removidos sob pres-

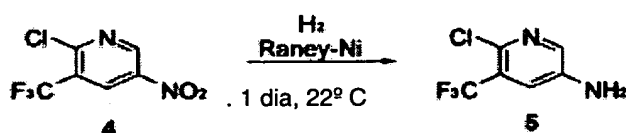
são reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e o produto precipitado pela adição de hexano. Após a filtragem, 5-nitro-3-(trifluormetil)piridin-2-(1H)-ona **3** foi obtida como um pó amarelo (1,58 g, 7,59 mmols, 52%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  13,47 (s amplo 1H), 8,95 (d,  $J=2,7$ Hz, 1H), 8,46 (d,  $J=2,5$ Hz, 1H)2.

#### Síntese de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluormetil)piridina, **4**



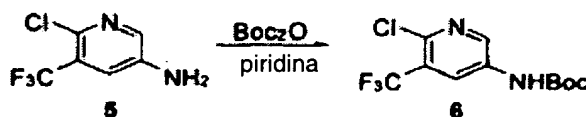
Uma mistura de 5-nitro-3-(trifluormetil)piridin-2(1H)-ona **3** (1,50 g, 7,21 mmols), POCl<sub>3</sub> (2,76 g, 18,02 mmols) e PCl<sub>5</sub> (1,4g, 10,09 mmols) é aquecida para cerca de 110-120°C por 8 horas e então derramada em água gelada. A mistura é neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> e extraída com acetato de etila (3x40ml). As fases orgânicas combinadas são secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e todos os solventes removidos sob pressão reduzida para se obter 2-cloro-5-nitro-3-(trifluormetil)piridina **4**.

#### Síntese de 6-cloro-5-(trifluormetil)piridin-3-amina, **5**



2-cloro-5-nitro-3-(trifluormetil)piridina **4** (1,57 g, 6,93 mmols) é dissolvida em tetraidrofurano (THF) (10 ml) e adicionada a uma suspensão de Raney-Ni (200 mg) em THF (20 ml). Gás hidrogênio é levemente borbulhado através da solução agitada por 24 horas usando um balão. A mistura é filtrada usando Celite<sup>®</sup> (disponível da World Minerals, Inc., Lompoc, Califórnia) e o solvente é removido sob pressão reduzida para se obter 6-cloro-5-(trifluormetil)piridin-3-amina **5**.

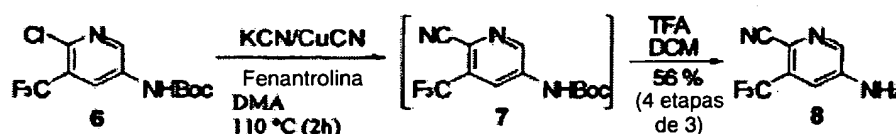
#### Síntese de 1,1-dimetiletilcarbamato N-6-cloro-5-(trifluormetil)piridin-3-ila, **6**



A 6-cloro-5-(trifluormetil)piridin-3-amina bruta **5** (1,3 g bruta, 6,61

mmols) é dissolvida em piridina (10 ml) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (50 mg) é adicionada. Carbonato de di-*tert*-butila (2,17 g) é adicionado em gotas e a mistura agitada por 4 horas a 22°C. Tolueno (20 ml) é adicionado e todos os solventes são removidos sob pressão reduzida. O resíduo é filtrado através de uma almofada de sílica-gel (hexano/acetato de etila 2:1) para se obter *tert*-butil N-6-cloro-5-(trifluormetil)piridin-3-ilcarbamato **6**.

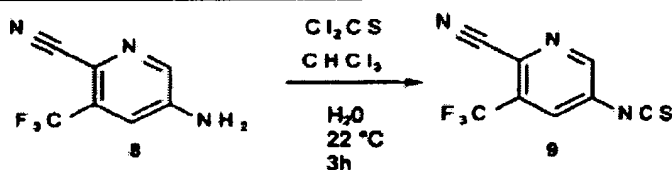
#### Síntese de 5-amino-3-(trifluormetil)piridino-2-carbonitrila, **8**



O *tert*-butil N-6-cloro-5-(trifluormetil)piridin-3-ilcarbamato bruto **6** (2,4 g, 6,61 mmols) é dissolvido em dimetilacetamida (DMA) (25 ml) e fenantrolina (120 mg, 0,66 mmol) é adicionada. A mistura é aquecida a 80°C e KCN (0,47g, 7,27 mmols) é adicionado. Após agitar a mistura por 10 minutos, CuCN (118 mg, 0,13 mmol) é adicionado e a mistura agitada por 2 horas a 110°C. A mistura resfriada é derramada em um tampão de fosfato (150 ml, pH 7), acetato de etila (50 ml) é adicionado e a mistura filtrada através de Celite®. As camadas são separadas e a fase aquosa é extraída com acetato de etila (3x40 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com NaCl aquoso saturado (4x30 ml), secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e todos os solventes removidos sob pressão reduzida para produzir a N-*t*-butoxicarbonil nitrila **7**.

A N-*t*-butoxicarbonil nitrila bruta **7** é dissolvida em diclorometano (20 ml) e ácido trifluoracético (TFA) (4 ml) é adicionado. A mistura é agitada por 3 horas e evaporada. O resíduo é purificado com cromatografia em coluna em sílica-gel (hexano/acetato de etila 2:1) para se obter 5-amino-3-(trifluormetil)piridino-2-carbonitrila **8**.

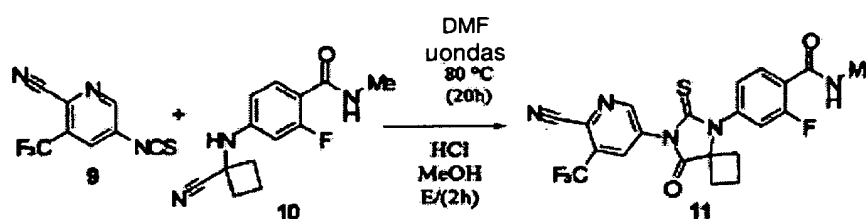
#### Síntese de 5-isotiocianato-3-(trifluormetil)piridino-2-carbonitrila, **9**



5-Amino-3-(trifluormetil)piridino-2-carbonitrila **8** (1,141 g, 6,1 mmols) é misturada com clorofórmio (5 ml) e água (40 ml) para dar uma

suspensão branca. Tiofosfênio (0,701 ml, 9,15 mmols) é adicionado e a reação agitada por 2 horas a 22 °C para dar um sistema bifásico claro. Clorofórmio (20 ml) é adicionado e as fases são separadas. A camada aquosa é extraída com clorofórmio (30 ml) e a orgânica combinada é lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e água, seca em MgSO<sub>4</sub> e o solvente é removido sob pressão reduzida. A 5-isotiocianato-3-(trifluormetil)piridina-2-carbonitrila bruta **9** é seca a vácuo e usada assim na próxima etapa, por exemplo, na etapa descrita no exemplo 8 abaixo.

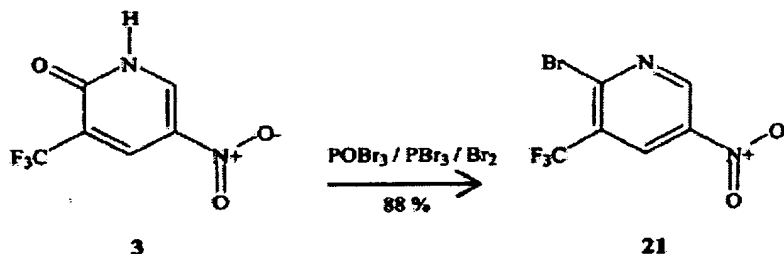
Síntese de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluormetil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-flúor-N-metilbenzamida **11**, A52



5-isotiocianato-3-(trifluormetil)picolinonitrila bruta **9** (1,390 g, 6,07 mmols) é posta em um frasco de 50 ml de fundo arredondado e 4-(1-cianociclobutilamino)-2-flúor-N-metilbenzamida **10** (0,5 g, 2,022 mmols) é adicionada ao frasco. A mistura é deixada em vácuo (usando uma bomba a óleo) por 1 hora. N,N-dimetilformamida (DMF) (6 ml) é adicionada, o frasco vedado sob argônio com uma rolha e aquecido para 80°C em um reator de microondas por 20 horas. Metanol (10 ml) e HCl a 2N (6 ml) são adicionados e a mistura refluxada por 2 horas. A mistura é diluída com água (30 ml) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (30 ml) é adicionado. A mistura é extraída com acetato de etila (3x20 ml).

As camadas orgânicas combinadas são lavadas com NaCl aquoso saturado (20 ml), secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (diclorometano/acetona 95:5) para obter 4-(7-(6-ciano-5-(trifluormetil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-flúor-N-metilbenzamida **11**.

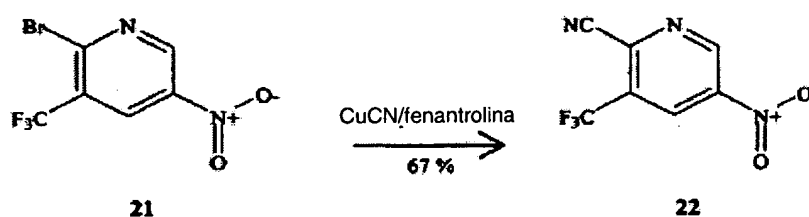
**Esquema 4 : Síntese de A52**

Exemplo 1: Síntese de 2-bromo-5-nitro-3-(trifluormetil)piridina,21

5-nitro-3-(trifluormetil)piridin-2(1H)-ona **3** é obtida pelas vias providas nos Exemplos 1 e 2 do Esquema 3 acima.

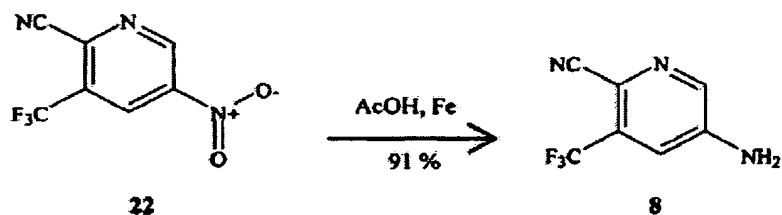
- 5 Uma mistura de 5-nitro-3-(trifluormetil)piridin-2(1H)-ona **3**,  $\text{POBr}_3$  (1,5 equivalente),  $\text{PBr}_3$  (4 equivalentes) e  $\text{Br}_2$  (2 equivalentes) é aquecida para cerca de 90-110°C e é então derramada em água gelada. A mistura é neutralizada e extraída. As fases orgânicas combinadas são secas em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e todos os solventes removidos sob pressão reduzida para se formar 2-bromo-5-nitro-3-(trifluormetil)piridina **21** em um rendimento de 88%.

Alternativamente,  $\text{POBr}_3$  é substituído por  $\text{POCl}_3$  para dar uma mistura no produto tendo uma razão de substituintes de bromo para cloro de 6:1 ou melhor.

Síntese de 5-nitro-3-(trifluormetil)piridino-2-carbonitrila, 22

- 15 A 2-bromo-5-nitro-3-(trifluormetil)piridina bruta **21** é dissolvida em dimetilacetamida (DMA) e fenantrolina (0,2 equivalente) é adicionada. A mistura é aquecida para 160°C e  $\text{CuCN}$  (2 equivalentes) é adicionado. A mistura é agitada por 40 minutos. Cromatografia é realizada para produzir 5-nitro-3-(trifluormetil)piridino-2-carbonitrila **22** em um rendimento de 67%.

- 20 Síntese de 5-amino-3-(trifluormetil)piridino-2-carbonitrila, 8



Uma mistura de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrila **22** e pó de ferro em ácido acético é aquecida. 5-amino-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrila **8** é obtida em um rendimento de 91%.

Síntese de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-flúor-N-metilbenzamida **11**, **A52**

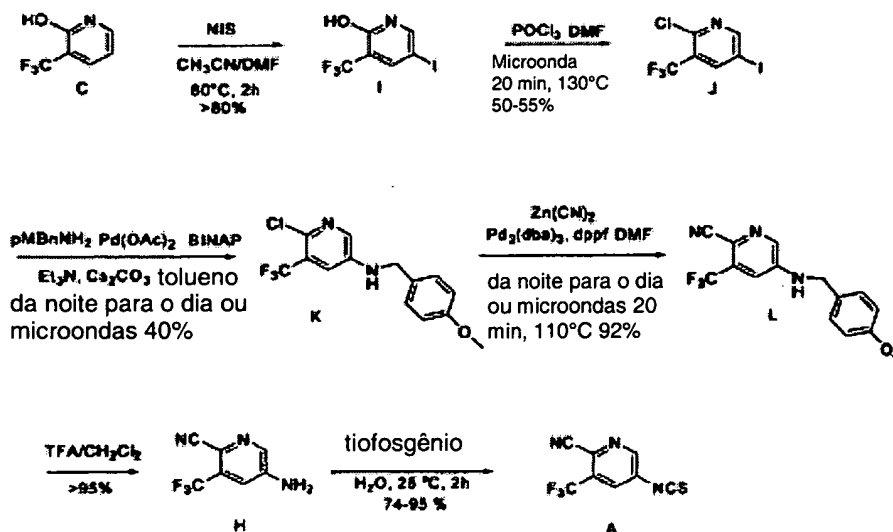
5-Amino-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrila **8** é tratada conforme discutido no Exemplo 7 do Esquema 3, acima, para se obter 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrila **9**.

5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrila **9** é reagida com 4-(1-cianociclobutilamino)-2-flúor-N-metilbenzamida **10** como discutido no Exemplo 8 do Esquema 3, acima, para se obter 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-flúor-N-metilbenzamida **11** (**A52**).

**Esquema 5: Síntese alternativa de A52**

Síntese de 3-(trifluorometil)-5-isotiocianatopiridina-2-carbonitrila

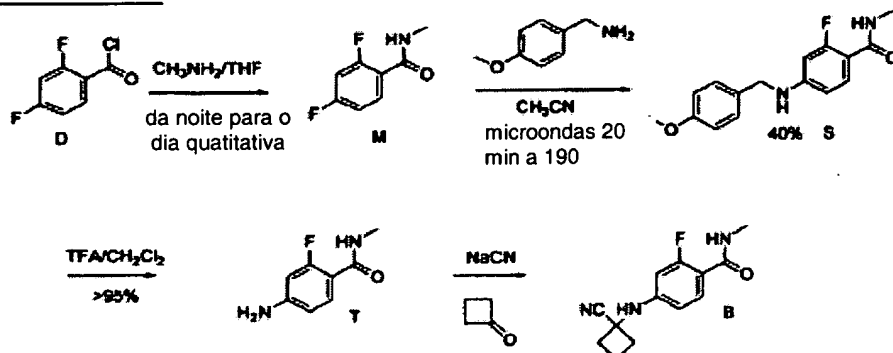
**(A)**



Uma solução de 2-hidróxi-3-(trifluorometil)piridina **C** em uma mistura de N-iodossuccinimida (NIS), acetonitrila e dimetilformamida (DMF) é

aquecida a 80°C por 2 horas de modo a produzir 2-hidróxi-3-trifluormetil-5-(iodo)piridina **I** (maior que 80% de rendimento). A 2-hidróxi-3-trifluormetil-5-(iodo)piridina **I** é então misturada com POCl<sub>3</sub> em DMF e aquecida a 130°C em um microondas por 20 minutos para produzir 2-cloro-3-trifluormetil-5-(iodo)piridina **J** (rendimento de 50 a 55%). A 2-cloro-3-trifluormetil-5-(iodo)piridina **K** é reagida em uma solução de pMBnNH<sub>2</sub>, acetato de paládio(II), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (BINAP), trietilamina e carbonato de cézio em tolueno para produzir 5-((4-metoxifenil)metilamino)-2-cloro-3-(trifluormetil)piridina **K** (rendimento de 40%). A 5-((4-metoxifenil)metilamino)-2-cloro-3-(trifluormetil)piridina **K** é reagida em uma solução de cianida de zinco, tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) e 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (dppf) em DMF para obter 5-((4-metoxifenil)metilamino)-2-cloro-3-(trifluormetil)piridina **K** (rendimento de 92%). A 5-((4-metoxifenil)metilamino)-2-cloro-3-(trifluormetil)piridina **K** é reagida em uma solução de cianida de zinco tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) em DMF para obter 5-(4-metoxibenzilamina)-2-ciano-3-(trifluormetil)piridina **K** (rendimento de 92%). A 5-(4-metoxibenzilamina)-2-ciano-3-(trifluormetil)piridina **K** é reagida em uma solução de diclorometano e ácido trifluoracético para obter 2-ciano-3-trifluormetil-5-(amino)piridina **H** (rendimento maior que 95%). A 2-ciano-3-trifluormetil-5-(amino)piridina **H** é reagida com tiofosgênio em água a 25°C por 2 horas para fornecer 5-isotiocianato-3-(trifluormetil)piridina-2-carbonitrila **A** (rendimento de 74% a 95%).

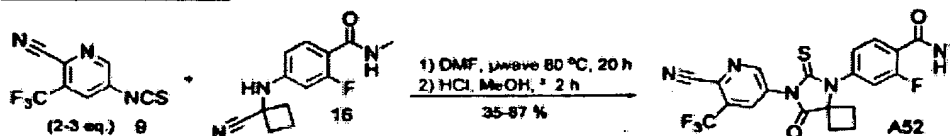
25 Síntese de intermediário de 4-(1-cianociclobutilamino)-2-flúor-N-metilbenzamida **B**



Uma solução de cloreto de 2,4-difluor-benzoíla **D** em uma solu-

ção de metilamina e tetraidrofurano (THF) é deixada reagir para produzir 2,4-difluor-N-metilbenzamida **M** (rendimento quantitativo). A 2,4-difluor-N-metilbenzamida **M** é misturada com uma solução de acetonitrila e 4-metóxi-benzenometanamina e aquecida em um microondas por 20 minutos a 190°C para produzir 2-flúor-4-(4-metoxibenzilamino)-N-metilbenzamida **S** (rendimento de 40%). A 2-flúor-4-(4-metoxibenzilamino)-N-metilbenzamida **S** é reagida em uma solução de diclorometano e ácido trifluoracético para produzir 2-flúor-4-amino-N-metilbenzamida **T** (rendimento maior que 95%). A 2-flúor-4-amino-N-metilbenzamida **T** é reagida com a solução de cianida de sódio e ciclobutanona para produzir 4-(1-cianociclobutilamino)-2-flúor-N-metilbenzamida **B**.

Acoplamento de A e B para produzir 4-(7-(6-ciano-5-(trifluormetil)piridin-3-il)-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro [3,4]octan-5-il)-2-flúor-N-metilbenzamida, **A52**



5-isotiocianato-3-(trifluormetil)piridino-2-carbonitrila, **9**, **A** é reagida com 4-(1-cianociclobutilamino)-2-flúor-N-metilbenzamida **B** em solução de DMF aquecendo em um microondas a 80°C por 20 horas. Metanol e ácido clorídrico são então adicionados e a reação deixada prosseguir por 2 horas para produzir 4-(7-(6-ciano-5-(trifluormetil)piridin-3-il)-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-flúor-N-metilbenzamida, **A52** (rendimento de 35 a 87%).

## ATIVIDADE

### Utilidade

Os compostos da presente invenção modulam a função dos receptores de hormônio nucleares, particularmente o receptor de androgênio, e incluem compostos que são, por exemplo, agonistas seletivos ou antagonistas seletivos do receptor de androgênio (AR). Deste modo, os presentes compostos são úteis no tratamento de condições associadas a receptor AR. Uma "condição associada a AR" como aqui usado significa uma condição ou

distúrbio que pode ser tratado modulando a função ou atividade de um AR em um indivíduo, onde o tratamento compreende prevenção, alívio parcial ou cura da condição ou distúrbio. Modulação pode ocorrer localmente, por exemplo, dentro de certos tecidos do indivíduo, ou mais extensivamente em todo um indivíduo sendo tratado de tal condição ou distúrbio. De preferência, os compostos com atividade antagonista potente são usados para o tratamento de câncer de próstata relacionado a androgênio.

#### Combinação

A presente invenção inclui dentro de seu escopo composições farmacêuticas que compreendem, como ingrediente ativo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos de fórmula II, sozinho ou em combinação com um carreador ou diluente. Opcionalmente, compostos da presente invenção podem ser usados sozinhos, em combinação com outros compostos da invenção ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, por exemplo, um antibiótico ou outro material farmacologicamente ativo.

#### Ensaio farmacológico

Os compostos da presente invenção foram identificados através de avaliação de células de câncer de próstata sensível a hormônio ou refratário a hormônio quanto a atividades antagonistas e agonistas. Os compostos com atividade antagonista são fármacos potenciais para o tratamento de câncer de próstata, ambos sensível a hormônio e refratário a hormônio.

A atividade biológica do composto de fórmula II foi medida através de níveis secretados de antígeno específico da próstata (PSA). Está bem-estabelecido que níveis de PSA são indicadores de atividades de AR em câncer de próstata. Para examinar se os compostos afetam a função AR em um ambiente fisiológico, a requerente determinou níveis secretados de PSA endógeno induzido por R1881 nas células de câncer sensível a hormônio (HS) e refratário a hormônio (HR). Células HR são células LNCaP engenheiradas para expressar níveis de proteína de receptor de androgênio (células LNCaP/AR), análogos aos níveis observados em pacientes com câncer AR que sofrem relapso enquanto tomando antiandrogênios tal como bicalu-

tamida, que adquirem propriedades agonistas quando AR é altamente expresso. Células LNCaP (ou células LNCaP/AR) foram mantidas em meio da Iscove contendo FBS a 10%. Cinco dias antes do tratamento com o fármaco, as células foram cultivadas em meio da Iscove contendo CS-FBS a 10% para privar de androgênios. As células foram separadas e cultivadas em meio da Iscove contendo CS-FBS a 10% com concentrações apropriadas de R1881 e os compostos de teste. Após 5 dias de incubação, níveis de PSA secretados foram ensaiados usando kits ELISA PSA (American Qualex, San Clemente, CA) (vide figura 1 e figura 3). O ensaio MTS foi também usado para examinar a inibição do crescimento dos compostos de fórmula II (vide figura 2).

#### Dados farmacocinéticos

A farmacocinética de **A52** foi avaliada *in vivo* usando ratos FVB de 8 semanas de vida que foram comprados dos Laboratórios Charles River. Os camundongos foram distribuídos em grupos de três para cada ponto de tempo (vide figura 4). Dois camundongos não foram tratados com fármaco e outros dois camundongos foram tratados com solução veículo. Cada grupo foi tratado com 10 mg por quilograma de peso corporal. O fármaco foi dissolvido em uma mistura 50:10:1:989 de DMSO:Carboximetilcelulose:Tween 80:H<sub>2</sub>O (solução veículo) e foi administrado oralmente. Após a administração do fármaco, os animais foram eutanizados com inalação de CO<sub>2</sub> em pontos de tempo diferentes: 1 min, 5 min, 15 min, 30 min, 2 h, 4 h, 8 h, 16h. Animais foram imediatamente sangrados após exposição a CO<sub>2</sub> via punção cardíaca (seringa 1ml BD + agulha 27G 5/8 ).

As amostras de soro foram analisadas para determinar a concentração de fármaco pela HPLC que (bomba Waters 600, controlador Waters 600 e detector Waters 2487) foi equipada com uma coluna Alltima C18 (3 $\mu$ , 150 mm x 4,6 mm). Todos os compostos RD foram detectados em comprimento de onda de 254 nm e bicatulamida foi detectada em comprimento de onda de 270 nm.

As amostras para análise HPLC foram preparadas de acordo com o procedimento a seguir:

- Células de sangue foram separadas de soro por centrifugação.
  - A 400 µl de soro foram adicionados 80 µl de uma solução a 10 µM de RD75 em acetonitrila como padrão interno e 520 µl de acetonitrila. A precipitação ocorreu.
- 5                    - A mistura foi vortexada por 3 minutos e então posta sob ultrassom por 30 minutos.
- As partículas sólidas foram filtradas ou separadas por centrifugação.
  - O filtrado foi seco sob um fluxo de argônio até secagem. A amostra foi reconstruída para 80 µl com acetonitrila antes de analisar através de HPLC para determinar a concentração do fármaco.
- 10
- Curva padrão de fármaco foi usada para melhorar a precisão.

#### Ensaio *in vivo*

Todos os experimentos animais foram realizados de acordo com as regras do Comitê de Pesquisa Animal da Universidade da Califórnia em Los Angeles. Animais foram trazidos de TACONIC e mantidos em uma torre de fluxo laminar em uma colônia de flora definida. Células de vetor LNCaP-AR e LNCaP foram mantidas em meio RMPI suplementado com FBS a 10%. 10<sup>6</sup> das células em 100 µl de Matrigel para meio RPMI 1:1 foram injetadas subcutaneamente nos flancos de camundongos SCID castrados ou intactos. O tamanho do tumor foi medido semanalmente em três dimensões (comprimento x largura X profundidade) usando compasso de calibre. Camundongos foram aleatoriamente introduzidos em grupos de tratamento quando o tamanho do tumor alcançou 100 mm<sup>3</sup>. Fármacos foram dados oralmente todos os dias em uma dose de 10 mg/kg. (vide figura 5 e figura 6). A uma dose diária de 10 mg/kg, compostos **A51** e **A52** foram verificados retardar completamente o crescimento do tumor.

15

20

25

Outras doses foram também testadas. Em uma dose diária de 1 mg/kg, os compostos de **A51** e **A52** foram verificados ter um efeito leve. Em uma dose diária de 25-50 mg/kg, os compostos **A51** e **A52** foram verificados induzir a citotoxicidade do tumor.

30

As linhagens de célula de câncer de próstata foram usadas para

xenoinxerto. Por exemplo, um xenoinxerto de LNCaP, xenoinxerto de LAPC4, xenoinxerto de LAPC9 e xenoinxerto de contrapartes de refratário a hormônio destas linhagens de célula foram feitos. Outras linhagens de célula incluem linhagens de célula V-cap, CWR22 e LAPC4. Duas linhagens de célula que superexpressam o receptor de androgênio foram geradas, LNCaP e LAPC4 AR. A progressão do câncer de próstata nestas linhagens de célula engenheiradas foi encontrada para diferir de suas contrapartes de origem. Sob ablação de androgênio, as linhagens LNCaP e LAPC4 AR continuaram a crescer, deste modo agindo como células refratárias a hormônio.

10 Algumas destas linhagens de células foram verificadas não absorver bem em camundongos em formação de tumor xenoinxertadas. No entanto, com LNCaP, 2 milhões de células deram uma absorção de 95%. Somente 1 milhão de células podem ser usadas. Estas células necessitam de ao menos 25% de Matrigel, mas não mais do que 50%. Uma vez que altas concentrações de células são necessárias para se obter uma boa taxa de absorção de tumor, uma agulha 27G foi verificada ser a menor agulha apropriada.

20 A linhagem de célula LAPC4 foi verificada ser difícil de cultivar em animais. As células precisam ser ressuspensas e filtradas através de um filtro de malha de microns, por exemplo, um filtro de malha de 40-100 microns, pois elas freqüentemente formam agregados grandes. Ressuspender e passar através de um filtro ajuda a normalizar o número de células entre cada animal e deste modo fornece resultados mais consistentes. LAPC4 requer de a partir de cerca de 25-50% de Matrigel, por exemplo 50% de Matrigel, mas podem ser enxertadas com sucesso em uma concentração menor a  $10^5$  células.

25 Absorção de tumor em camundongos SCID foi verificada ser melhor do que em camundongos nus. Por exemplo, a absorção de tumor em animal individual em camundongos nus foi verificada ser muito inconsistente. Camundongos SCID CB17 foram usados no estudo.

30 Injeções foram aplicadas subcutaneamente no flanco direito do camundongo. Foi verificado que a injeção lenta ajuda a produzir um tumor

arredondado que foi mais fácil de medir e pôde ser medido com mais exatidão. Além disso, devido ao uso de Matrigel, verificou-se que a injeção de não mais do que 200 µL é mais apropriada. Verificou-se que Injeção de 100-200 µL é apropriada. Injetar um volume muito grande criou vazamento na retirada da agulha.

Um método alternativo para ajudar a prevenir o vazamento mediante retirada da agulha pode ser aquecer a seringa com Matrigel:meios:célula durante alguns segundos para produzir uma forma tipo gel. Ao injetar o líquido tipo gel, o vazamento deixa de ocorrer. No entanto, permitir que o Matrigel aqueça por muito tempo pode fazer com que a suspensão solidifique e se torne não-injetável.

### **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E ADMINISTRAÇÃO**

Os compostos da invenção são úteis como composições farmacêuticas preparadas com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como definido aqui, e um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da invenção podem ser formulados como composições farmacêuticas e administrados a um indivíduo que precisa de tratamento, por exemplo, um mamífero, tal como um paciente humano, em uma variedade de formas adaptadas àquela via de administração escolhida, por exemplo, oralmente, nasalmente, intraperitonealmente ou parenteralmente, por via intravenosa, intramuscular, tópica ou subcutânea ou por injeção em tecido. Tais composições e preparações devem conter ao menos 0,01% de um composto ou compostos da invenção. O percentual das composições e preparações, pode, com certeza, ser variado e pode, por exemplo, estar entre 0,05% a cerca de 2% do peso de uma dada forma de dosagem unitária. A quantidade de compostos em tais composições terapeuticamente úteis é tal que um nível de dosagem eficaz será obtido.

Assim, compostos da invenção podem ser sistematicamente administrados, por exemplo, oralmente, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável tal como um diluente inerte ou um carreador comestível que pode ser assimilado, por inalação ou por insuflação. Eles

podem estar incluídos em cápsulas de gelatina em forma de concha duras ou mols, as quais podem ser prensadas em comprimidos ou podem ser incorporados diretamente à comida na dieta do paciente. Para administração oral terapêutica, os compostos podem ser combinados com um ou mais excipientes e usados na forma de comprimidos digeríveis, comprimidos bucais, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, *wafers* e similar. Os compostos podem ser combinados com um carreador inerte em pó fino e inalados pelo indivíduo ou insuflados. Tais composições e preparações devem conter ao menos 0,1% de um composto ou compostos da invenção. O percentual das composições e preparações pode, com certeza, ser variado e pode convenientemente estar entre cerca de 2% a cerca de 60% do peso de uma dada forma de dosagem unitária. A quantidade de compostos em tais composições terapeuticamente úteis é tal que um nível de dosagem eficaz será obtido.

Os comprimidos, pastilhas, pílulas, cápsulas e similar podem também conter o seguinte: ligantes tal como goma tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes tal como fosfato de dicálcio; um agente desintegrante tal como amido de milho, amido de batata, ácido algínico e similar; um lubrificante como estearato de magnésio; um agente adoçante tal como sacarose, frutose, lactose, ou aspartame ou um agente flavorizante tal como menta, óleo de "*wintergreen*", ou flavorizante de cereja pode ser adicionado. Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula, ela pode conter, além de materiais dos tipos mencionados acima, um carreador líquido, tal como óleo vegetal ou um polietileno glicol. Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou para, de outro modo, modificar a forma física da forma de dosagem unitária sólida. Por exemplo, comprimidos, pílulas ou cápsulas podem ser revestidos com gelatina, cera, goma laca, açúcar e similar. Um xarope ou elixir pode conter o composto ativo, sacarose ou frutose como um agente adoçante, metil e propilparabenos como conservantes, uma tintura, um agente flavorizante como sabor cereja ou laranja. É certo que qualquer material usado na preparação de tal forma de dosagem unitária deve ser farmacologicamente aceitável e substancialmente

não-tóxico nas quantidades empregadas. Além disso, os compostos da invenção podem ser incorporados a preparações e dispositivos de liberação prolongada. Por exemplo, os compostos podem ser incorporados em cápsulas de liberação prolongada, comprimidos de liberação prolongada e pílulas de liberação prolongada.

Os compostos da invenção também podem ser administrados intravenosamente ou intraperitonealmente por infusão ou injeção. Soluções dos compostos podem ser preparadas em água, opcionalmente misturadas com um tensoativo não-tóxico. Dispersões podem também ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos, triacetina e misturas dos mesmos e em óleos. Sob condições comuns de estocagem e uso, estas preparações podem conter um conservante para prevenir o crescimento de microorganismos.

As formas de dosagem farmacêuticas adequadas para injeção ou infusão podem incluir soluções ou dispersões estéreis aquosas ou pós estéreis compreendendo os compostos da invenção que estão adaptados para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões estéreis injetáveis ou infusíveis, opcionalmente encapsuladas em lipossomas. Em todos os casos, a forma de dosagem final deve ser estéril, fluida e estável sob as condições de fabricação e estocagem. O carreador ou veículo líquido pode ser um solvente ou meio de dispersão líquido compreendendo, por exemplo, água, etanol, um poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, polietileno glicóis e similar), óleos vegetais, gliceril ésteres não-tóxicos e suas misturas. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pela formação de lipossomas, pela manutenção do tamanho da partícula requerido no caso das dispersões ou pelo uso dos tensoativos. A prevenção da ação de microorganismos pode acontecer pelo uso de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, com parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal e similar. Em muitos casos, será preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, tampões ou cloreto de sódio. A absorção prolongada das composições injetáveis pode acontecer pelo uso de composições de agentes que retardam a absorção, como por exemplo, monoeste-

reato de alumínio e gelatina.

Soluções estéreis injetáveis são preparadas incorporando os compostos da invenção na quantidade requerida no solvente apropriado com vários dos outros ingredientes enumerados acima, como requerido, seguidos por esterilização do filtro. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções estéreis injetáveis, os métodos preferidos de preparação são técnicas de secagem a vácuo, e secagem por congelamento, o que dá um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente desejado adicional presente nas soluções estéreis previamente filtradas.

Para administração tópica, os compostos da invenção podem ser aplicados em forma pura. No entanto, será geralmente desejável administrá-los à pele como composições ou formulações, em combinação com um carreador dermatologicamente aceitável, o qual pode ser um sólido ou um líquido.

Carreadores sólidos úteis incluem sólidos finamente divididos como talco, argila, celulose microcristalina, sílica, alumina e similar. Outros carreadores sólidos incluem nanopartículas ou micropartículas poliméricas não-tóxicas. Carreadores líquidos úteis incluem água, alcoóis ou glicóis ou misturas água/álcool/glicol, onde os compostos da invenção podem ser dissolvidos ou dispersos em níveis eficazes, opcionalmente com a ajuda de tensoativos não-tóxicos. Adjuvantes tal como fragrâncias e agentes antimicrobianos adicionais podem ser adicionados para otimizar as propriedades para um determinado uso. As composições líquidas resultantes podem ser aplicadas a partir de almofadas absorventes, usadas para impregnar bandagens ou outros curativos, e pulverizadas na área afetada usando *sprays* tipo bomba ou aerossol.

Espessantes tal como polímeros sintéticos, ácidos graxos, sais e ésteres de ácido graxos, alcoóis graxos, celulosas modificadas ou materiais minerais modificados podem também ser empregados com carreadores líquidos para formar pastas que podem ser espalhadas, géis, unguentos, sabões, e similar, para aplicação direta à pele do usuário.

Exemplos de composições dermatológicas úteis que podem ser

usadas para aplicar os compostos da presente invenção à pele são conhecidos na técnica; por exemplo, vide Jacquet e outros (Patente norte-americana 4.608.392), Geria (Patente Norte-Americana 4.992.478), Smith e outros (Patente Norte-Americana 4.559.157) e Wortzman (Patente Norte-Americana 4.820.508), todas são aqui incorporadas por referência.

Dosagens úteis dos compostos de Fórmula II podem ser determinadas ao comparar suas atividades *in vitro* e ao comparar sua atividades *in vivo* em modelos animais. Métodos para a extrapolação de dosagens eficazes em camundongos e outros animais para seres humanos são conhecidos na técnica; vide, por exemplo, Patente Norte-Americana 4.938.949, a qual é aqui incorporada por referência.

Por exemplo, a concentração dos compostos em uma composição líquida tal como uma loção pode ser de cerca de 0.1 a cerca de 25% em peso, ou de a partir de cerca de 0,5 a cerca de 10% por peso. A concentração em uma composição sólida ou semi-sólida tal como um gel ou um pó pode ser de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 5% em peso ou de a partir de cerca de 0,5 a cerca de 2,5% por peso.

A quantidade dos compostos da invenção necessária para uso em tratamento irá variar não somente com o sal particular selecionado, mas também com a via de administração, a natureza da condição sendo tratada e a idade e condição do paciente e será finalmente a critério do médico ou clínico acompanhante.

Dosagens e formas de administração eficazes de agentes da invenção são convencionais. A quantidade exata (dose eficaz) do agente irá variar de indivíduo para indivíduo, dependendo, por exemplo, da espécie, idade, peso e condição geral e clínica do indivíduo, a severidade ou mecanismo de qualquer distúrbio sendo tratado, o agente ou veículo particular usado, o método e programa de administração e similar. Uma dose terapêuticamente eficaz pode ser determinada empiricamente, através de procedimentos convencionais conhecidos daqueles versados na técnica. Vide, por exemplo, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman e Gilman, Eds., Macmillan Publishing Co., New York. Por exemplo, uma dose eficaz

pode ser estimada inicialmente tanto em ensaios de cultura celular como em modelos animais adequados. O modelo animal pode ser também usado para determinar as faixas de concentração e formas de administração apropriadas. Tal informação pode então ser usada para determinar doses e formas de administração úteis em humanos. Uma dose terapêutica pode ser também selecionada por analogia a dosagens para agentes terapêuticos comparáveis.

Um modo particular de administração e o regime de dosagem serão selecionados pelo clínico responsável pelo paciente, levando-se em consideração as particularidades do caso (por exemplo, o indivíduo, a doença, o estágio da doença envolvido e se o tratamento é profilático). O tratamento pode envolver doses diárias e multidiárias de composto (s) durante um período de poucos dias a meses, ou até anos.

Em geral, no entanto, uma dose adequada estará na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 500 mg/kg por dia, por exemplo, de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg/kg de peso corporal por dia, tal como de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg por quilo de peso corporal do recipiente por dia. Por exemplo, uma dose adequada ser de cerca de 1 mg/kg, 10 mg/kg ou 50 mg/kg.

Os compostos da invenção são convenientemente administrados em uma forma de dosagem unitária; por exemplo, contendo de a partir de cerca de 0,0005 a cerca de 500 mg, de a partir de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg, de a partir de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg ou de a partir de cerca de 5 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

Os compostos da invenção podem ser administrados para atingir as concentrações de pico no plasma, por exemplo, de cerca de 0,5 a cerca de 75  $\mu\text{M}$ , a cerca de 1 a 50  $\mu\text{M}$ , cerca de 2 a cerca de 30  $\mu\text{M}$  ou cerca de 5 a cerca de 25  $\mu\text{M}$ . As concentrações no plasma desejáveis exemplares incluem pelo menos ou não mais do que 0,25, 0,5, 1,5, 10, 25, 50, 75, 100 ou 200  $\mu\text{M}$ . Isto pode ser atingido, por exemplo, pela injeção intravenosa de uma solução a 0,05 a 5% dos compostos da presente invenção, opcionalmente em solução salina, ou administradas oralmente como um bolo contendo cerca de 1-1000 mg dos compostos. Níveis de sangue desejáveis po-

dem ser mantidos pela infusão contínua para fornecer 0,0005 a cerca de 25 mg por quilo de peso corporal por hora, por exemplo, pelo menos ou não mais do que 0,0005, 0,005, 0,05, 0,5, 5 ou 25 mg/kg/h. Alternativamente, tais níveis podem ser obtidos por infusões intermitentes contendo de a partir de  
5 cerca de 0,002 a cerca de 100 mg por kg de peso corporal, por exemplo , pelo menos ou não mais do que 0,002, 0,02, 0,2, 2,20, 50 ou 100 mg dos compostos ou kg de peso corporal.

Os compostos da invenção podem ser apresentados de maneira conveniente em uma dose única ou como doses divididas administradas em  
10 intervalos apropriados, por exemplo, como duas, três, quatro ou mais subdoses por dia. A subdose em si pode ser ainda dividida, por exemplo, em um número de administrações espaçadas diferentes; tal como inalações múltiplas de um insuflador.

#### **EXEMPLO: FORMULAÇÃO INTRAVENOSA**

15 Um composto aqui descrito, por exemplo, composto **A51** ou **A52**, pode estar em uma formulação adequada para dosagem intravenosa. Em uma modalidade, o composto é dissolvido em a partir de cerca de 10% a cerca de 25% de dimetilsulfóxido (DMSO). Solução salina tamponada com fosfato 1X (PBS) é depois misturada na solução como o equilíbrio, e a solu-  
20 ção é sonificada com um sonificador de banho com água até estar homogênea.

Em uma concentração de composto de 1,5 mg/mL, 5 minutos de sonificação podem ser suficientes para dissolver o composto. Em uma concentração de composto de 2 mg/mL, mais do que 5 minutos de sonificação  
25 podem ser necessários para dissolver o composto e o polietileno glicol pode ser adicionado para manter o composto em suspensão. Por exemplo, PEG-400 (um polietileno glicol) a 5 a 40%, tal como, PEG-400 a 5-10%, pode ser adicionado.

Foi verificado que a solução acima, incluindo ou **A51** ou **A52**,  
30 era estável em temperatura ambiente por pelo menos uma semana.

Antes da administração, a solução acima deve ser sonificada por alguns minutos. Um volume de administração máximo apropriado para

camundongos foi verificado ser 0,2 mL.

Quando administrada a camundongos, foram observadas a dureza da pele e irritação da pele em torno do local da injeção, e isto foi atribuído ao uso de DMSO. Embora compostos **A51** e **A52** sejam solúveis em etanol, o etanol foi verificado reduzir a estabilidade dos compostos *in vivo*.

Por um período de 2 semanas seguindo a administração da solução acima, os camundongos foram observados perder 15% de peso do corpo.

### EXEMPLO: FORMULAÇÃO ORAL

Um composto aqui descrito, por exemplo, composto **A51** ou **A52**, pode estar em uma formulação adequada para administração oral. Em uma modalidade, o composto é dissolvido em DMSO a 100%.

Produtos químicos adicionais podem ser adicionados, tal como carboximetilcelulose, um polissorbato ou água. Por exemplo, os componentes da solução outros que não **A51** ou **A52** podem estar presentes em concentrações de cerca de 10% a cerca 20% de DMSO, de cerca de 1% a cerca de 2% de carboximetilcelulose (CMC) e Tween 80 a 1% (um polissorbato), com o equilíbrio sendo água. A concentração de composto **A51** ou **A52** na formulação oral pode ser de cerca de 1,5 mg/mL. A solução é mecanicamente homogeneizada por pelo menos 30 segundos. O composto **A51** ou **A52** foi verificado ficar em suspensão por algumas horas e, portanto, a formulação oral deve ser administrada dentro de algumas horas de preparação.

Quando mais que de 2% de carboximetilcelulose (CMC) foram incluídos na solução, a formulação foi verificada ser muito viscosa, de modo que quando administrada a um animal de teste com uma seringa de gavagem, muito da formulação foi deixado nas paredes da seringa, prevenindo administração precisa do fármaco. Uma solução de DMSO a 10% que incluía CMC e Tween 80 foi verificada manter o composto em suspensão quando homogeneização mecânica foi aplicada. Isto é, mais do que DMSO a 10% não foi necessário. Um mínimo de DMSO deve ser usado, porque foi verificado que irritava os camundongos, e estava associado com a perda de mais de 10% de peso do corpo dos camundongos em um período de 2 semanas

seguindo a administração.

Um volume máximo apropriado de administração para camundongos foi verificado ser 0,2 mL.

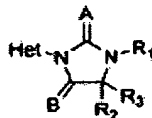
5 A meia-vida do composto foi verificada ser mais longa quando ele foi administrado intravenosamente do que quando administrado oralmente. No entanto, doses diárias orais resultaram em uma concentração no soro de estado uniforme aceitável do composto, comparável à concentração uniforme vista com bicatulamida. A administração oral pode ser mais conveniente que a administração intravenosa.

10 Os compostos **A51** e **A52** têm um efeito benéfico sobre tumores em um ensaio *in vivo* administrados como descrito.

As modalidades ilustradas e descritas neste relatório descritivo pretendem somente ensinar aqueles versados na técnica a melhor maneira conhecida dos inventores de fazer e usar a invenção. Nada neste relatório  
15 descritivo deve ser considerado como limitador do escopo da presente invenção. Todos os exemplos apresentados são representativos e não-limitativos. As modalidades acima descritas da invenção podem ser modificadas ou variadas, sem se afastar da invenção, conforme compreendido por aqueles versados na técnica à luz dos ensinamentos acima. Deve então ser  
20 compreendido que, dentro do escopo das reivindicações e seus equivalentes, a invenção poder ser praticada de outra maneira que não especificamente descrito.

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Composto de acordo com a fórmula II



#### Fórmula II

5 onde Het compreende uma unidade heterocíclica de 5 ou 6 átomos,

onde A e B são independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e N-R<sub>9</sub>,

onde R<sub>9</sub> é selecionado de hidrogênio, arila, arila substituída, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>,

15 onde R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila ou alquenila substituída, alquinila ou alquinila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclico aromático ou não-aromático ou heterocíclico aromático ou não-aromático substituído,

20 onde R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> podem ser conectados para formar um ciclo que pode ser heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituída,

onde R<sub>1</sub> é selecionado de hidrogênio, arila, arila substituída, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>,

30

$\text{NH}(\text{CS})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  ou  $\text{NR}_{12}(\text{CS})\text{OR}_{11}$ ,

onde  $\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$  são independentemente selecionados de hidrogênio, arila, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila, ou cicloalquila substituída, ou, junto com o carbono ao qual eles estão ligados, formam um ciclo que pode ser cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído;

onde  $\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$  podem ser conectados para formar um ciclo que pode ser heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde  $\text{R}_1$  é selecionado do grupo consistindo em alquila, alquila substituída, alquenila e alquenila substituída.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde  $\text{R}_1$  é selecionado do grupo consistindo em arila e arila substituída.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, onde  $\text{R}_1$  é arila substituída por pelo menos um átomo de flúor.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde  $\text{R}_1$  é um anel heterocíclico aromático ou não-aromático de 5 a 8 membros.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde  $\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em metila, etila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, fluormetila, clorometila e bromometila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde A e B são independentemente selecionados do grupo consistindo em oxigênio e enxofre.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde Het compreende uma unidade heterocíclica de 6 átomos, onde a unidade heterocíclica compreende 1 ou 2 heteroátomos

independentemente selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio ou enxofre,

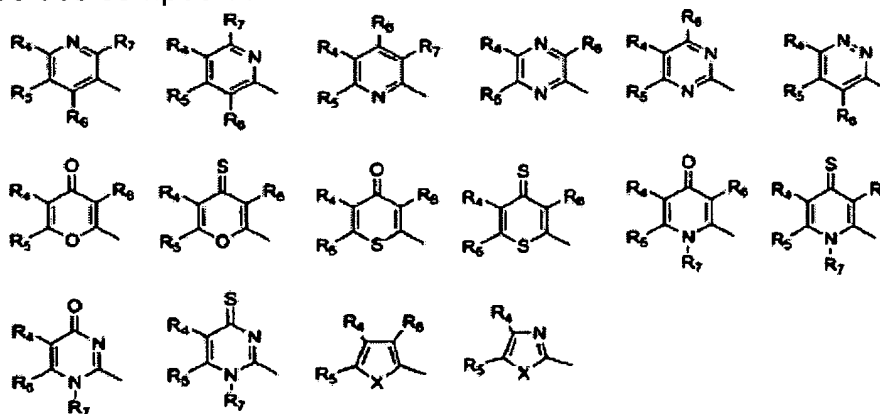
onde Het compreende 0 ou 1 substituinte ligado duplo na unidade heterocíclica selecionada do grupo consistindo em oxigênio e enxofre;

5 onde Het compreende de a partir de 3 a 4 substituintes ligados simples na unidade heterocíclica selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, ha-  
 10 logênio, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NH(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>,

onde um substituinte ligado simples pode ser conectado a outro substituinte ligado simples para formar um ciclo que é aromático, aromático  
 15 substituído, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituída.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8,

onde Het é selecionado do grupo consistindo em anéis de 6  
 membros dos compostos



20 onde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila arilalquinila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, halogênio, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>,  
 25 NH(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>,

$O(CS)R_{11}$ ,  $NR_{12}(CS)R_{11}$ ,  $NH(CS)NR_{11}R_{12}$ ,  $NR_{12}(CS)OR_{11}$ ,

onde qualquer um de  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  pode ser conectado a qualquer um de  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  para formar um ciclo que pode ser aromático, aromático substituído, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituída.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9,

onde  $R_4$  é selecionado do grupo consistindo em CN e  $NO_2$ ,

onde  $R_5$  é selecionado do grupo consistindo em trifluormetila, alquila halogenada, alquênica halogenada, alquinila halogenada e halogênio, e

onde  $R_6$  e  $R_7$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e/ou halogênio.

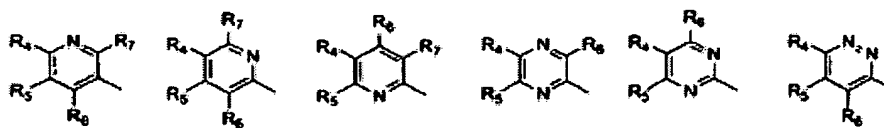
11. Composto de acordo com a reivindicação 10,

onde  $R^5$  é selecionado do grupo consistindo em trifluormetila e iodo e

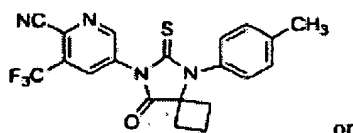
onde  $R^6$  e  $R^7$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e halogênio.

12. Composto de acordo com a reivindicação 9,

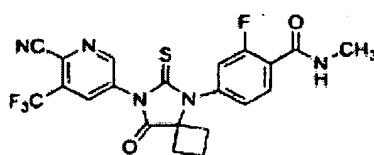
onde Het é selecionado do grupo consistindo em



13. Composto de acordo com a reivindicação 12 tendo a fórmula



or



14. Composto de acordo com a reivindicação 1,

onde Het compreende uma unidade heterocíclica de 5 átomos,  
 onde a unidade heterocíclica compreende 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em enxofre, oxigênio, nitrogênio e NR<sub>8</sub>,

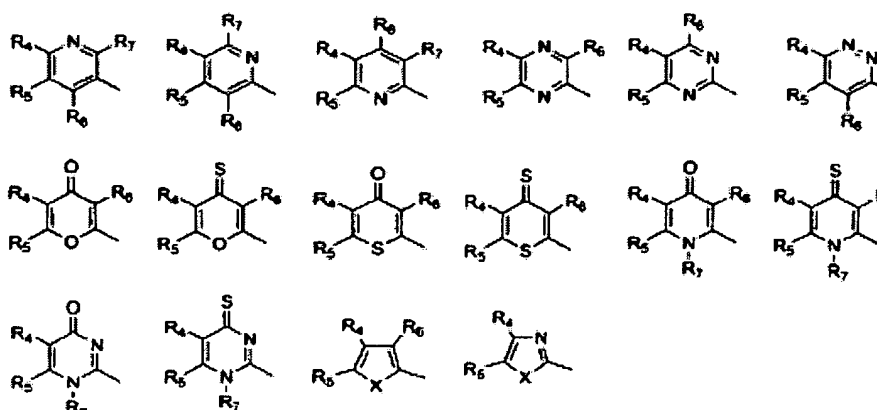
5 onde R<sub>8</sub> é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, halogênio, (CO)R<sub>11</sub>, (CO)OR<sub>11</sub>, (CS)R<sub>11</sub>, (CS)OR<sub>11</sub>,

10 onde Het compreende de a partir de 2 a 3 substituintes ligados simples na unidade heterocíclica selecionada do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, ha-  
 15 logênio, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NH(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>,

onde um substituinte ligado simples pode ser conectado a outro substituinte ligado simples para formar um ciclo que é aromático, aromático  
 20 substituído, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituída.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14,

onde Het é selecionado do grupo consistindo em anéis de 5 membros dos compostos



onde  $R_4$ ,  $R_5$  e  $R_6$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, halogênio, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}_{11}$ ,  $\text{SR}_{11}$ ,  $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_{11}$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $\text{NR}_{12}(\text{CO})\text{R}_{11}$ ,  $\text{O}(\text{CO})\text{R}_{11}$ ,  $\text{O}(\text{CO})\text{OR}_{11}$ ,  $\text{O}(\text{CS})\text{R}_{11}$ ,  $\text{NR}_{12}(\text{CS})\text{R}_{11}$ ,  $\text{NH}(\text{CS})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $\text{NR}_{12}(\text{CS})\text{OR}_{11}$ ,

onde qualquer um de  $R_4$ ,  $R_5$  e  $R_6$  pode ser conectado a qualquer um de  $R_4$ ,  $R_5$  e  $R_6$  para formar um ciclo que pode ser aromático, aromático substituído, heterocíclico aromático ou não-aromático, heterocíclico aromático ou não-aromático substituído, cicloalquila ou cicloalquila substituída,

onde X é selecionado de enxofre, oxigênio e  $\text{NR}_8$ , e

onde  $R_8$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada, halogênio,  $(\text{CO})\text{R}_{11}$ ,  $(\text{CO})\text{OR}_{11}$ ,  $(\text{CS})\text{R}_{11}$  e  $(\text{CS})\text{OR}_{11}$ .

16. Composto de acordo com a reivindicação 15,

onde  $R_4$  é selecionado do grupo consistindo em CN e  $\text{NO}_2$ ,

onde  $R_5$  é selecionado do grupo consistindo em trifluormetila, alquila halogenada, alquenila halogenada, alquinila halogenada e halogênio, e

em que  $R_6$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e halogênio.

17. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um carreador, diluente ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

18. Método para tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado à atividade de receptor nuclear compreendendo administrar uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 17.

19. Método para tratamento de um distúrbio hiperproliferativo compreendendo administrar um composto como definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a um indivíduo com necessidade de tal tratamento, deste modo tratando o distúrbio hiperproliferativo.

5                   20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o composto da reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, é administrado em uma dosagem na faixa de a partir de cerca de 0,01 mg por kg de peso do corpo por dia a cerca de 500 mg por kg de peso do corpo por dia.

10                   21. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o composto da reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, é administrado em uma dosagem na faixa de a partir de cerca de 0,1 mg por kg de peso do corpo por dia a cerca de 200 mg por kg de peso do corpo por dia.

15                   22. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o composto da reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, é administrado em uma dosagem na faixa de a partir de cerca de 1 mg por kg de peso do corpo por dia a cerca de 50 mg por kg de peso do corpo por dia.

20                   23. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o composto de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, é administrado em uma dosagem de cerca de 10 mg por kg de peso do corpo por dia.

25                   24. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o distúrbio hiperproliferativo é câncer de próstata sensível a hormônio ou câncer de próstata refratário a hormônio.

25                   25. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o composto da reivindicação 1 é administrado através de injeção intravenosa, através de injeção em tecido, intraperitonealmente, oralmente ou nasalmente.

30                   26. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o composto da reivindicação 1 tem uma forma selecionada do grupo consistindo em uma solução, dispersão, suspensão, pó, cápsula, comprimido, pílula, cápsula de liberação com o tempo, comprimido de liberação com o tempo e

pílula de liberação com o tempo.

27. Composto ou método como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o composto é um antagonista de um receptor nuclear.

5                   28. Composto ou método como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o composto é um antagonista de um receptor de androgênio.

29. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, em que o composto é A51.

10                   30. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, em que o composto é A52.

31. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17 compreendendo uma solução de sulfóxido de dimetila e solução salina tamponada com fosfato.

15                   32. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17 compreendendo polietileno glicol.

33. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, em que o composto está em uma concentração de a partir de cerca de 0,15 mg/mL a cerca de 15 mg/mL e em que o sulfóxido de dimetila é de a partir de cerca de 10% a cerca de 25% da solução.

20                   34. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, em que o composto está em uma concentração de cerca de 1,5 mg/mL.

35. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17 compreendendo uma solução de sulfóxido de dimetila, uma carboximetilcelulose, um polissorbato e água.

25                   36. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 35, em que o sulfóxido de dimetila é de a partir de cerca de 10% a 20% da solução, em que a carboximetilcelulose é de a partir de cerca de 1% a cerca de 2% da solução e em que o polissorbato é de a partir de cerca de 0,05% a cerca de 0,2% da solução.

30                   37. Método para tratamento de um distúrbio hiperproliferativo compreendendo administrar composto A51 ou A52, ou um seu sal farmaceu-

ticamente aceitável, a um indivíduo com necessidade de tal tratamento, deste modo tratando o distúrbio hiperproliferativo.

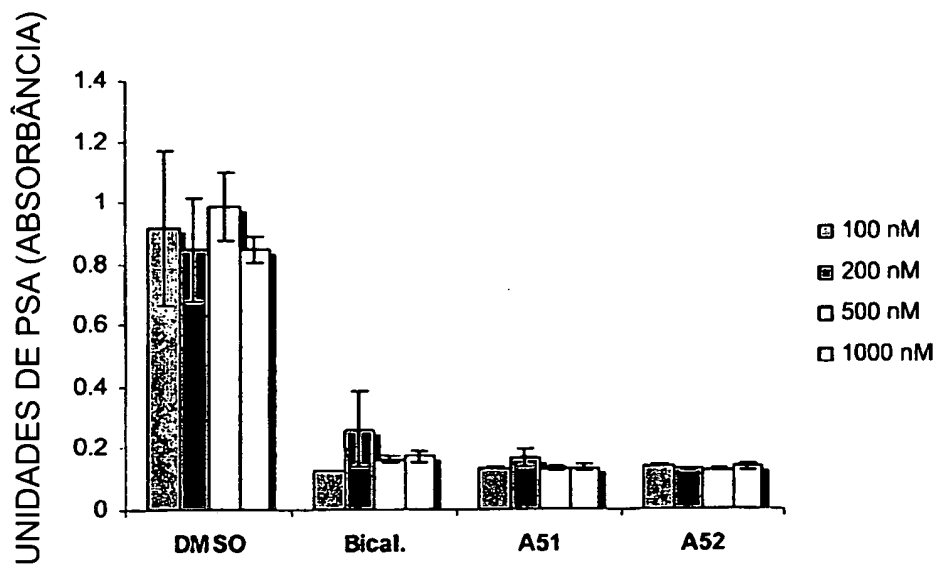


FIG. 1

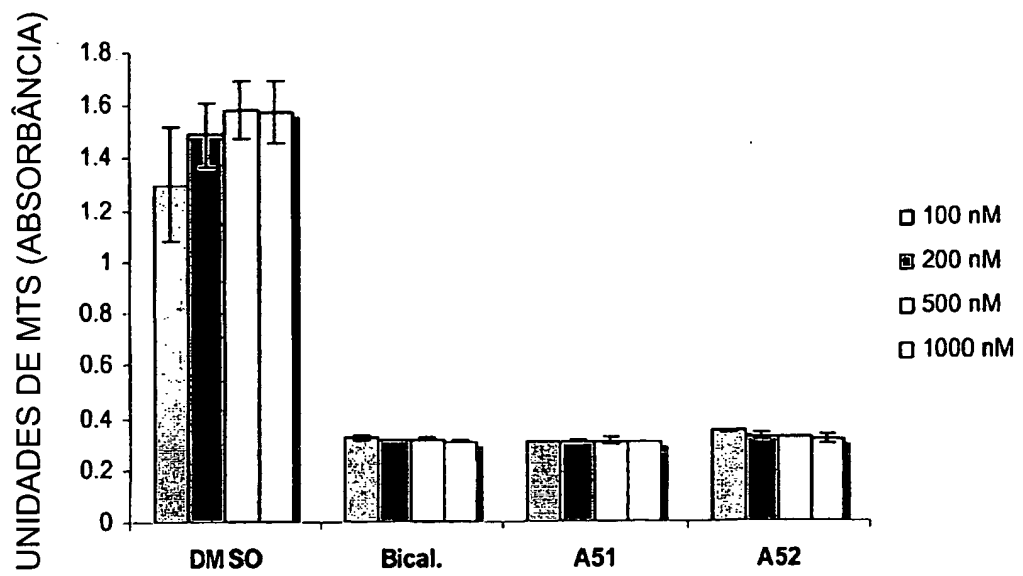


FIG. 2

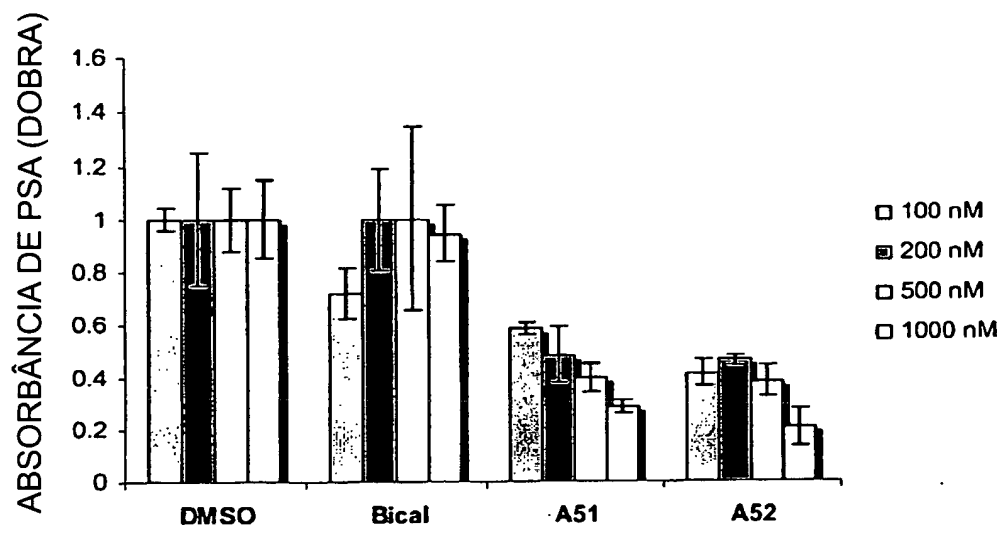


FIG. 3

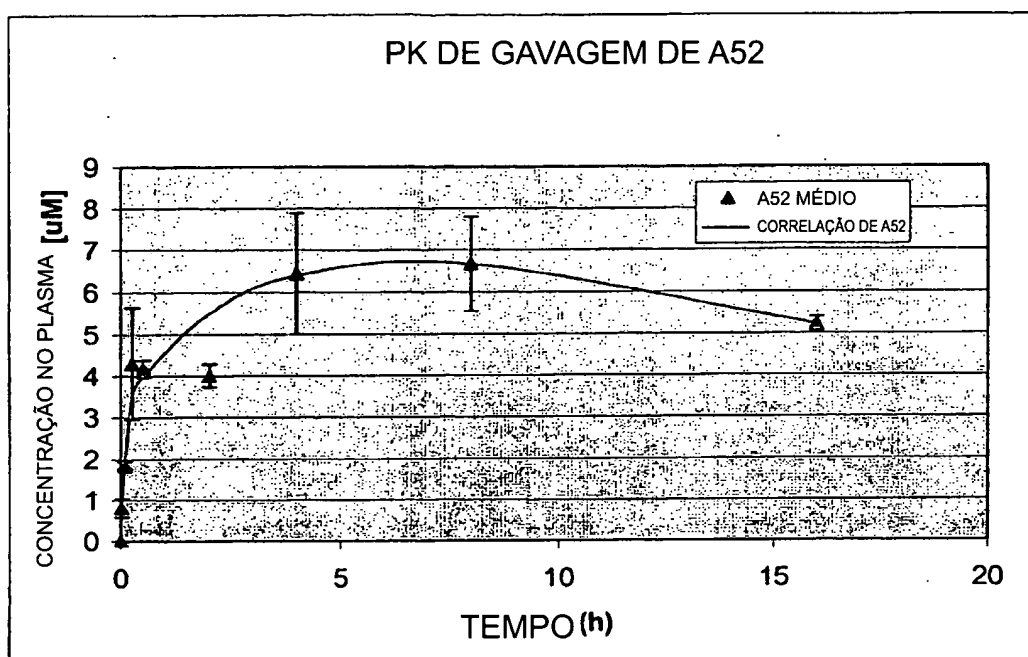


FIG. 4

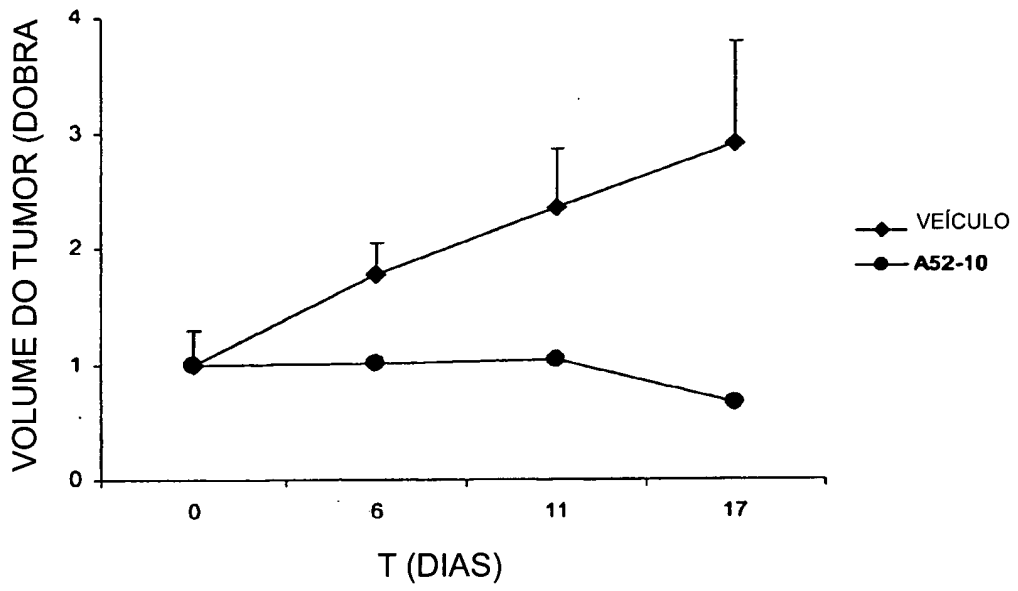


FIG. 5

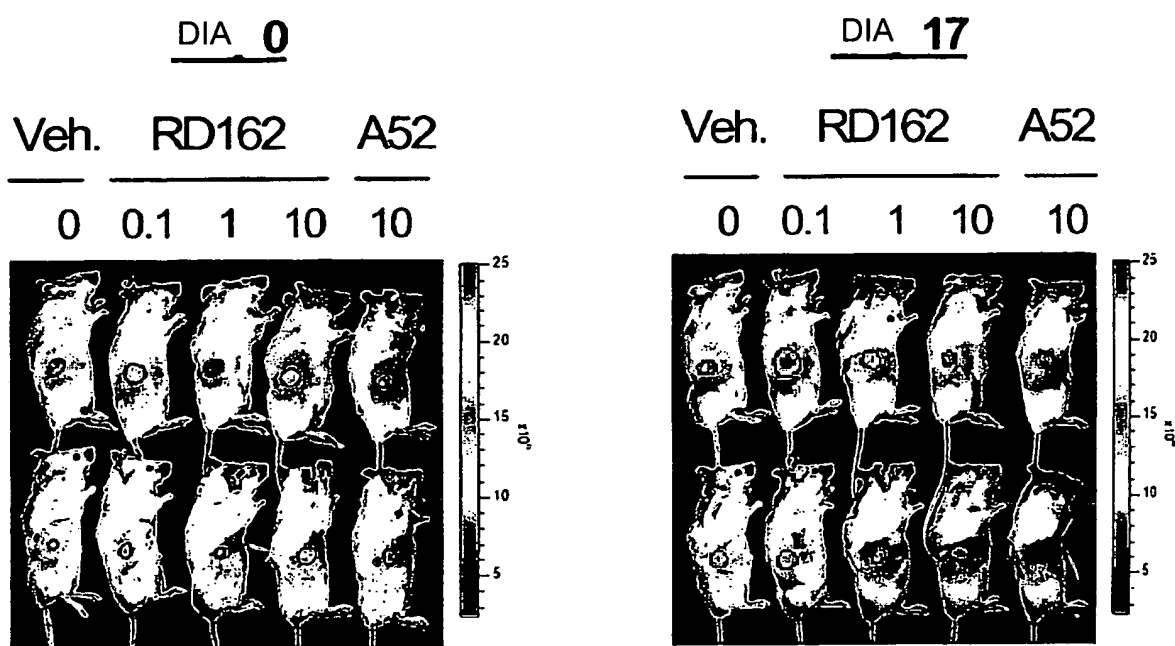


FIG. 6

**RESUMO**

**Patente de Invenção: "MODULADOR DE RECEPTOR DE ANDROGÊNIO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA E DOENÇAS ASSOCIADAS COM RECEPTOR DE ANDROGÊNIO".**

5                   A presente invenção refere-se a um composto hidantoína útil para a prevenção ou tratamento de doenças ou distúrbios hiperproliferativos.