

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 249/12 (2014.01) **C07D 401/04** (2014.01)
C07D 401/14 (2014.01) **C07D 403/04** (2014.01)
C07D 405/04 (2014.01) **C07D 405/14** (2014.01)
C07D 413/14 (2014.01) **C07D 487/04** (2014.01)
A61K 31/4196 (2014.01) **A61P 35/00**
(2014.01)

(22) Data de pedido: **2007.05.25**

(30) Prioridade(s): **2006.05.25 US 808253 P**
2006.05.25 US 808255 P
2006.05.25 US 808276 P
2006.05.25 US 808284 P
2006.05.25 US 808339 P

(43) Data de publicação do pedido: **2009.03.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.05.14**
143/2014

(73) Titular(es):

SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.
45 HARTWELL AVENUE LEXINGTON, MA 02421
US

(72) Inventor(es):

LIJUN SUN **US**
DAN ZHOU **US**
ZHENJIAN DU **US**
SHIJIE ZHANG **US**
WEIWEN YING **US**

(74) Mandatário:

JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES
RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE TRIAZOL QUE MODULAM A ATIVIDADE DA HSP90**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS DE TRIAZOL SUBSTITUÍDOS E A COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM OS COMPOSTOS DE TRIAZOL SUBSTITUÍDOS. A INVENÇÃO REFERE-SE AINDA A MÉTODOS DE INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA PROTEÍNA HSP90 NUM INDIVÍDUO COM NECESSIDADE DISSO E A MÉTODOS PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS HIPERPROLIFERATIVOS, COMO O CANCRO, NUM INDIVÍDUO COM NECESSIDADE DISSO, QUE COMPREENDE A ADMINISTRAÇÃO A UM INDIVÍDUO DE UM COMPOSTO DE TRIAZOL DA INVENÇÃO OU UMA COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE TAL COMPOSTO.

RESUMO

COMPOSTOS DE TRIAZOL QUE MODULAM A ATIVIDADE DA HSP90

A presente invenção refere-se a compostos de triazol substituídos e a composições que compreendem os compostos de triazol substituídos. A invenção refere-se ainda a métodos de inibição da atividade da proteína Hsp90 num indivíduo com necessidade disso e a métodos para prevenção ou tratamento de distúrbios hiperproliferativos, como o cancro, num indivíduo com necessidade disso, que compreende a administração a um indivíduo de um composto de triazol da invenção ou uma composição que compreende tal composto.

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS DE TRIAZOL QUE MODULAM A ATIVIDADE DA HSP90

PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

O presente pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório U.S. N° 60/808.276, depositado em 25 de Maio de 2006, Pedido de Patente Provisório U.S. N° 60/808.253, depositado em 25 de Maio de 2006, Pedido de Patente Provisório U.S. N° 60/808.284, depositado em 25 de Maio de 2006, Pedido de Patente Provisório U.S. N° 60/808.255, depositado em 25 de Maio de 2006, e Pedido de Patente Provisório U.S. N° 60/808.339, depositado em 25 de Maio de 2006.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Embora avanços acentuados tenham sido feitos na elucidação de anormalidades genómicas que provocam células malignas de cancro, a forma atual de quimioterapia disponível permanece insatisfatória e o prognóstico para a maioria dos pacientes diagnosticados com cancro permanece desanimador. A maioria dos agentes quimioterápicos atua sobre um alvo molecular específico, que se acredita que esteja envolvido no desenvolvimento de fenótipo maligno. Entretanto, uma complexa rede de vias de sinalização regula a proliferação celular e a maioria dos tipos de cancro malignos é facilitada por múltiplas anormalidades genéticas nessas vias. Portanto, é improvável que um agente terapêutico que atua sobre um alvo molecular seja totalmente eficaz na cura de um paciente que apresente cancro.

As proteínas de choque térmico (HSPs) constituem uma

classe de proteínas chaperonas, que são reguladas positivamente em resposta à elevada temperatura e outros inconvenientes ambientais, tais como, luz ultravioleta, privação de nutrientes e privação de oxigénio. As HSPs atuam como chaperonas de outras proteínas celulares (chamadas de proteínas clientes) e facilitam a sua própria duplicação e reparo, e ajudam na reduplicação de proteínas clientes deixadas de duplicar. Existem diversas famílias conhecidas de HSPs, cada uma delas tendo o seu próprio conjunto de proteínas cliente. A família da Hsp90 é uma das famílias de HSP mais abundantes, responsáveis por cerca de 1-2 % das proteínas numa célula que não esteja sob tensão, aumentando para cerca de 4-6 % numa célula sob tensão. A inibição da Hsp90 resulta na degradação de suas proteínas clientes através da via do proteossoma da ubiquitina. Diferentemente de outras proteínas chaperonas, as proteínas clientes da Hsp90 são frequentemente proteínas cinases ou fatores de transcrição envolvidos em transdução de sinal e um certo número de proteínas clientes tem sido mostrado como envolvido na progressão do cancro. Exemplos de proteínas clientes da Hsp90 que foram implicadas na progressão do cancro serão descritos a seguir.

O Her-2 é um recetor de fator de crescimento de superfície celular de transmembrana de tirosina cinase, o qual é expresso nas células epiteliais normais. O Her-2 apresenta um domínio extracelular que interage com fatores de crescimento extracelulares e uma porção interna de tirosina cinase que transmite o sinal de crescimento externo para o núcleo da célula. O Her-2 é sobre-expresso em significativas proporções de malignidades, tais como, cancro de mama, cancro de ovário, cancro de próstata e tipos de cancros gástricos, e está associado tipicamente a um fraco diagnóstico.

A akt cinase é uma serina/treonina cinase que é uma molécula efetora a jusante de fosfoinositide 3-cinase, que está envolvida na proteção da célula contra a apoptose. Pensa-se que a akt cinase esteja envolvida na progressão do cancro, pelo fato de estimular a proliferação celular e suprimir a apoptose.

Os complexos de Cdk4/ciclina D estão envolvidos na fosforilação da proteína retinoblastoma, que é uma etapa essencial na progressão de uma célula através da fase G1 do ciclo celular. A interrupção da atividade da Hsp90 mostrou-se como diminuidora do tempo de semivida da recém-sintetizada Cdk4.

A família Raf de proto-oncogenes (A-raf, B-raf e C-raf) foi primeiro identificada quando C-raf (raf-1) foi descoberta devido à sua homologia com v-raf, o gene de transformação do vírus de sarcoma de ratinho 3611. A-raf foi descoberto depois por meio do rastreo de uma biblioteca de ADNc sob condições de baixa restringência usando uma sonda v-raf, e B-raf foi descoberto devido à sua homologia com C-Rmil, um gene de transformação em retrovírus aviário Mill Hill N° 2. A família Raf de proteínas está envolvida na via Ras/Raf/MEK/ERK, denominada no presente documento como a "via MAP cinase " (MEK representa "MAPK/ERK cinase" e ERK representa "cinases extracelularmente regulada"), que foi implicada na gênese e progressão de muitos cancros humanos através de regulação positiva de divisão e proliferação celular. Todas as proteínas raf são serina/treonina cinases que são capazes de ativar a via MAP cinase. No entanto, B-raf é muito mais potente na ativação desta via que A-raf ou C-raf, e mutações no gene que codifica B-raf são mais comuns em cancro. Por exemplo, mutações de B-raf foram identificadas em 60 % a 70 % de melanomas malignos, 83 % de carcinoma

anaplásico da tiroide, 35 % a 69 % de carcinoma papilar da tiroide, 4 % a 16 % de cancro do cólon, 63 % de carcinoma do ovário de grau baixo, 15 % de carcinoma esofágico de Barrett, 4 % de leucemia mieloide aguda, 3-4,8 % de carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço, 2 %-3 % de cancro de pulmão de célula não pequena, 2 % de carcinoma gástrico, 2 % de linfoma não-Hodgkin e relatou-se em glioma, sarcoma, cancro de mama, colangiocarcinoma, e cancro de fígado. A maioria das mutações em B-raf que foram encontradas em cancros humanos são mutações pontuais que ocorrem no domínio cinase e são agrupados em exões 11 e 15 do gene que contém diversos locais reguladores de fosforilação (S446, S447, D448, D449, T599, e S602). (Beeram, et al., Journal of Clinical Oncology (2005), 23(27):6771-6790). A mutação mais prevalente é a mutação de transversão T1799A que representa mais de 80 % de mutações no gene BRAF e resulta num V600E mutação em B-raf. O V600E foi anteriormente designado V599E (a mutação de gene foi designada T1796A) devido a um equívoco na sequência de nucleótidos do GenBank NM 004333. A sequência do GenBank corrigida é NT 007914 e designa a mutação de proteína como V600E e a mutação de gene como T1799A. Esta numeração corrigida será usada no presente documento. Esta mutação pensa-se que mimetiza a fosforilação no segmento de ativação de B-raf uma vez que insere um resíduo negativamente carregado próximo a dois locais de ativação de fosforilação, T599 e S602, e assim resulta em B-raf constitutivamente ativo de uma maneira independente Ras. (Xing, M., Endocrine-Related Cancer (2005), 12:245-262).

O tratamento de células de cancro com 17AAG, um inibidor de Hsp90, mostrou-se estimular a degradação de B-raf, e formas mutantes de B-raf mostraram-se ser mais sensíveis à degradação que o tipo selvagem. Por exemplo, quando linha de célula de melanoma A375 que contém a

mutação V600E foi tratada com 17AAG, B-raf foi degradado mais rapidamente que em células CHL que continham B-raf do tipo selvagem. Outros mutantes de B-raf (por exemplo, V600D, G469A, G469E, G596R, G466V, e G594V) degradaram mais rapidamente que o B-raf do tipo selvagem quando transvetado em células COS. No entanto, mutantes de B-raf E586K e L597V não foram sensíveis à degradação quando as células foram tratadas com 17AAG. Portanto, acredita-se que B-raf do tipo selvagem na sua forma ativada é uma proteína cliente de Hsp90 e as formas mais mutadas de B-raf são mais dependentes de Hsp90 para a dobragem, estabilidade e/ou função que a proteína do tipo selvagem. (Dias, et al., Cancer Res. (2005), 65(23): 10686-10691).

A Raf-1 é uma MAP 3-cinase (MAP3K), que quando ativada, pode fosforilar e ativar as proteínas cinase específicas de serina/treonina, ERK1 e ERK2. As ERKs ativadas desempenham um importante papel no controlo da expressão do gene envolvido no ciclo de divisão celular, apoptose, diferenciação celular e migração celular.

Linfoma anaplásico de célula grande (ALCL) é um tipo de linfoma não-Hodgkin caracterizado pela expressão de antigénio CD30/Ki-1. ALCL normalmente surge de células T, no entanto, um subconjunto de casos têm uma célula null ou fenótipo de célula B. Os casos que surgem de células B são algumas vezes categorizados como linfomas difusos de célula B grande. Cerca de 60 % do caso de ALCL que expressam o antigénio CD30/Ki-1 também têm a translocação cromossómica t(2;5)(p23;q35) que fundiona o gene nucleofosmina (NPM/B23) ao gene da cinase do linfoma anaplásico (ALK) e resulta na proteína de fusão oncogenética NPM-ALK com atividade de tirosina cinase. Dentro de subtipos específicos de ALCL, rearranjos de ALK foram observados nas seguintes percentagens: 1) 30 % a 50 % de ALCL pleomórfica, 2) mais

de 80 % de ALCL monomórfica, 3) 75 % a 100 % de casos de célula pequena, e 4) 60 % a 100 % de ALCL linfohistiocítica. NPM-ALK é capaz de transformar ambas as linhas de células de fibroblastos, hematopoiéticas, e de medula óssea primária, e pensa-se que estimulam a mitose através da via RAS e através da ativação de fosfolipase C-gama (PLC-gama), e protegem contra apoptose através da sua ativação da via de sobrevivência de fosfatidilinositol 3 cinase (PI-3 cinase). (Duyster, *et al.*, *Oncogene* (2001), 20:5623-5637). NPM-ALK mostrou-se associar com Hsp90 e incubar células de ALCL que expressam NPM-ALK com a benzoquinona ansamicina, 17AAG, mostrou-se romper esta associação que resulta em degradação aumentada de NPM-ALK e induzem a interrupção do ciclo celular e apoptose. (Georgakis, *et al.*, *Exp. Hematology* (2006), 34(12):1670-1679; Bonvini, *et al.*, *Cancer Research* (2002), 62:1559-1566).

A proteína transformadora do vírus do sarcoma de Rous, v-src, é um protótipo de uma família de oncogenes, que induz uma transformação celular (isto é, tumorigénese) através da atividade não regulada da cinase. A Hsp90 se mostrou como complexante com o v-src, inibindo a sua degradação.

A Hsp90 é necessária para manter os recetores de hormona de esteroide numa configuração capaz de aglutinar hormonas de alta afinidade. Portanto, espera-se que a inibição da ação da Hsp90 seja útil no tratamento de malignidades associadas a hormonas, tal como, cancro de mama.

A p53 é uma proteína supressora de tumor que provoca a paragem do ciclo celular e apoptose. A mutação do gene p53 é encontrada em cerca da metade de todos os tipos de

cancros humanos, o que faz desta uma das mais comuns alterações genéticas encontradas em células cancerosas. Além disso, a mutação do p53 está associada a um fraco diagnóstico. O p53 do tipo selvagem foi mostrado como interativo com a Hsp90, mas o p53 mutado forma uma associação mais estável que o p53 do tipo selvagem, como resultado de suas conformações deixadas de duplicar. Uma interação mais forte com a Hsp90 protege a proteína mutada da degradação proteolítica normal e prolonga o seu tempo de semivida. Numa célula que é heterozigota para o p53 mutado e tipo selvagem, a inibição do efeito de estabilização de Hsp90 provoca a degradação do mutante p53 e recupera a atividade transcricional normal do p53 do tipo selvagem.

O Hif-1 α é um fator de transcrição induzível por hipoxia, que é regulado positivamente sob baixas condições de oxigénio. Sob condições normais de oxigénio, o Hif-1 α associa-se à proteína supressora de tumor de Von Hippel-Lindau (VHL) e se decompõe. As condições de baixo teor de oxigénio inibem a sua associação e permite à Hif-1 α se acumular e complexar com a Hif-1 α , para formar um complexo de transcrição ativo que se associa a elementos de resposta de hipoxia para ativar a transcrição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O aumento do Hif-1 α é associado ao aumento de metástase e a um fraco diagnóstico.

Existem duas classes de PKs: proteínas tirosina cinases (PTKs), que catalisam a fosforilação de resíduos de tirosina cinase, e as serina-treonina cinases (STKs), que catalisam a fosforilação de resíduos de serina ou treonina. Recetores de fator de crescimento com atividade de PTK são conhecidos como recetor tirosina cinases. Recetor tirosina cinases são uma família de enzimas firmemente reguladas, e a ativação aberrante de vários membros da família é um dos

traços distintivos de cancro. A família de recetor tirosina cinase pode ser dividida em subgrupos que têm organização estrutural e similaridade de sequência similares dentro do domínio de cinase.

Recetor de Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) é um membro do subgrupo do tipo 1 de família de recetor tirosina cinase de recetores de fator de crescimento que desempenham papéis críticos em crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. A ativação destes recetores tipicamente ocorre via ligação específica a ligando que resulta em hetero- ou homodimerização entre membros de família de recetor, com subsequente autofosforilação do domínio de tirosina cinase. Ligandos específicos que se ligam a EGFR incluem fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento transformante α (TGF α), anfiregulina e alguns fatores de crescimento viral. A ativação de EGFR desencadeia uma cascata de vias de sinalização intracelular envolvidas ambas em proliferação celular (a via ras/raf/MAP cinase) e sobrevivência celular (a via PI3 cinase/Akt). Membros desta família, incluindo EGFR e HER2, têm sido diretamente implicados em transformação celular.

Um número de malignidades humanas está associado a expressão aberrante ou sobre-expressão de EGFR e/ou sobre-expressão de os seus ligandos específicos. Gullick, *Br. Med. Bull.* (1991), 47:87-98; Modijtahedi & Dean, *Int. J. Oncol.* (1994), 4:277-96; Salomon, *et al.*, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* (1995), 19:183-232. Expressão aberrante ou sobre-expressão de EGFR tem sido associada a um prognóstico adverso num número de cancros humanos, incluindo cancros de cabeça e pescoço, mama, cólon, próstata, pulmão (por exemplo, CPCNP, adenocarcinoma e cancro de pulmão de células escamosas), do ovário, cancros gastrointestinais (gástrico, cólon, pancreático), cancro de célula renal,

cancro de bexiga, glioma, carcinomas ginecológicos e cancro de próstata. Em alguns casos, a sobre-expressão do tumor de EGFR tem sido correlacionada tanto com quimiorresistência como um mau prognóstico. Lei, *et al.*, *Anti-cancer Res.* (1999), 19:221-28; Veale, *et al.*, *Br. J. Cancer* (1993); 68:162-65.

Gefitinib, um agente quimioterápico que inibe a atividade de EGFR, descobriu-se que é altamente eficaz num subconjunto de pacientes com cancro de pulmão que têm mutações no domínio de tirosina cinase de EGFR. Na presença de EGF, estes mutantes apresentaram atividade duas a três vezes mais alta que EGFR do tipo selvagem. Além disso, EGFR do tipo selvagem foi internalizado pelas células e regulado negativamente após 15 minutos, ao passo que EGFR mutante foi internalizado mais lentamente e continuou a ser ativado durante até três horas. Lynch, *et al.*, *New Eng. J. Med.* (2006), 350:2129-2139.

Gliomas são outro tipo de cancro que é caracterizado pela amplificação e/ou mutação do gene de EGFR. Uma das mutações mais comuns no gene de EGFR é uma deleção de exões 2-7 que resulta numa forma truncada de EGFR em que os aminoácidos 6-273 do domínio extracelular são substituídos com um único resíduo de glicina. Esta mutação é chamada EGFRvIII e é expressa em cerca de metade de todos os glioblastomas. EGFRvIII é incapaz de ligar-se a EGF e TGF α e tem atividade de tirosina cinase constitutiva, independente de ligando. Hsp90 co-purifica com EGFRvIII, indicando que Hsp90 forma complexos com EGFRvIII. Além disso, a geldanamicina inibidor de Hsp90, um antibiótico benzoquinona ansamicina, é capaz de diminuir a expressão de EGFRvIII, indicando que a interação com Hsp90 é essencial para manter altos níveis de expressão de EGFRvIII. Lavictoire, *et al.*, *J. Biological Chem.* (2003),

278(7):5292-5299. Estes resultados demonstram que a inibição da atividade de Hsp90 é uma estratégia eficaz para tratar câncros que estão associados a atividade de EGFR inapropriada.

Os membros do grupo do tipo III de recetor tirosina cinases incluem recetores derivados de plaquetas de fator de crescimento (recetores de PDGF alfa e beta), recetor de fator de estimulação de colónias (CSF-1) (CSF-1R, c-Fms), tirosina cinase do tipo Fms (FLT3), e recetor de fator de célula estaminal (c-Kit). FLT3 é primariamente expresso em progenitores hematopoiéticos imaturos e regula a sua proliferação e sobrevivência.

Câncros hematológicos, também conhecidos como malignidades hematológicas ou hematopoiéticas, são câncros do sangue ou medula óssea, incluindo leucemia e linfoma. Leucemia mielógena aguda (LMA) é uma leucemia de célula estaminal hematopoiética clonal que representa cerca de 90 % de todas as leucemias agudas em adultos com uma incidência de 3,9 por 100.000 (Veja-se, por exemplo, Lowenberg, *et al.*, N. Eng. J. Med. 341: 1051-62 (1999) e Lopes de Menezes, *et al.*, Clin. Cancer Res. (2005), 11(14):5281-5291. Enquanto a quimioterapia pode resultar em remissões completas, a taxa de sobrevivência livre de doença a longo prazo para LMA é cerca de 14 %, com cerca de 7.400 mortes de LMA a cada ano nos Estados Unidos. Aproximadamente 70 % de blastos de LMA expressam FLT3 do tipo selvagem e cerca de 25 % a cerca de 35 % expressam mutações de FLT3 cinase recetor que resultam em FLT3 constitutivamente ativo. Dois tipos de ativação de mutações foram identificados em pacientes com LMA: duplicações internas em tandem (ITDs) e mutação de ponto na ativação de *loop* do domínio de cinase. As mutações de FLT3-ITD em pacientes com LMA são indicativas de um pobre prognóstico

para sobrevivência e em pacientes que estão em remissão, mutações de FLT3-ITD são o fator mais significativo que afeta adversamente a taxa de recaída com 64 % de pacientes que têm a mutação a recair dentro de 5 anos (veja-se Advani, *Current Pharmaceutical Design* (2005), 11:3449-3457). A significância de prognóstico de mutações de FLT3 em estudos clínicos sugere que FLT3 desempenha um papel acionador em LMA e pode ser necessário para o desenvolvimento e manutenção da doença.

Leucemia de Linhagem Mista (LLM) envolve translocações de cromossoma 11 banda q23 (11q23) e ocorre em aproximadamente 80 % de malignidades hematológicas infantis e 10 % de leucemias agudas em adultos. Embora certas translocações de 11q23 tenham demonstrado ser essenciais para a imortalização de progenitores hematopoiéticos *in vitro*, um evento genotóxico secundário é requerido para desenvolver leucemia. Existe uma forte concordância entre expressão de gene de fusão FLT3 e LLM, e o gene mais consistentemente sobre-expresso em LLM é FLT3. Além disso, mostrou-se que FLT3 ativado juntamente com LLM expressão de gene de fusão induz leucemia aguda com um curto período de latência (veja-se Ono, *et al.*, *J. Clinical Investigation* (2005), 115:919-929). Portanto, acredita-se que a sinalização de FLT3 esteja envolvida no desenvolvimento e manutenção de LLM (veja-se Armstrong, *et al.*, *Cancer Cell* (2003), 3:173-183).

A mutação de FLT3-ITD está também presente em cerca de 3 % de casos de síndrome mielodisplásica em adultos e alguns casos de leucemia linfocítica aguda (LLA) (*Current Pharmaceutical Design* (2005), 11:3449-3457).

FLT3 mostrou-se ser uma proteína cliente de Hsp90, e 17AAG, um antibiótico benzoquinona ansamicina que inibe a

atividade de Hsp90, demonstrou interromper a associação de FLT3 com Hsp90. Descobriu-se que o crescimento de células de leucemia que expressam FLT3 do tipo selvagem ou mutações de FLT3-ITD é inibido pelo tratamento com 17AAG. Yao, *et al.*, *Clinical Cancer Research* (2003), 9:4483-4493.

c-Kit é um recetor proteína tirosina cinase do tipo III de membrana que liga Fator de Célula Estaminal (FCE) ao seu domínio extracelular. c-Kit tem atividade de tirosina cinase e é requerido para a hematopoiese normal. No entanto, mutações em c-Kit podem resultar em atividade independente de ligando de tirosina cinase, autofosforilação e proliferação celular incontrolada. Expressão aberrante e/ou ativação de c-Kit têm sido implicadas numa variedade de estados patológicos. Por exemplo, a evidência de uma contribuição de c-Kit à patologia neoplásica inclui a sua associação com leucemias e tumores de mastócitos, cancro de pulmão de célula pequena, cancro testicular e alguns cancros do trato gastrointestinal e sistema nervoso central. Além disso, c-Kit tem sido implicado no desempenho de um papel na carcinogénese do trato genital feminino, sarcomas de origem neuroectodérmica, e neoplasia de célula de Schwann associada a neurofibromatose. (Yang *et al.*, *J Clin Invest.* (2003), 112:1851-1861; Viskochil, *J Clin Invest.* (2003), 112:1791-1793). c-Kit mostrou-se ser uma proteína cliente de Hsp90, e inibidor de Hsp90 17AAG, uma benzoquinona ansamicina, mostrou-se induzir apoptose em células Kasumi-1, uma linha de célula de leucemia mielóide aguda que alberga uma mutação em c-Kit.

c-Met é um recetor tirosina cinase é que uma proteína cliente de Hsp90 e é codificado pelo protooncogene Met. Fator de crescimento de hepatócitos (HGF) (também denominado como fator de dispersão (SF)) é o ligando

natural de c-Met que se liga a c-Met e leva a uma variedade de respostas celulares tal como proliferação, sobrevivência, angiogénese, cura de feridas, regeneração de tecidos, espalhamento, motilidade, invasão e morfogénese de ramificação (Ma *et al.*, *Cancer and Metastasis Reviews* (2003), 22: 309-325). c-Met e HGF são expressos em numerosos tecidos, embora a sua expressão esteja normalmente predominantemente confinada a células de origem epitelial e mesenquimal, respetivamente. c-Met e HGF são requeridos para o desenvolvimento normal de mamíferos e têm demonstrado ser importantes em migração celular, proliferação e sobrevivência celular, diferenciação morfogénica e a organização de estruturas tubulares tridimensionais (por exemplo, células tubulares renais, formação de glândulas, etc.). No entanto, a desregulação de c-Met e/ou HGF acredita-se que contribua ao crescimento tumoral, disseminação e invasão em diversos cancros humanos. c-Met e/ou HGF são altamente expressos em numerosos cancros e a sua expressão correlaciona-se com prognóstico fraco (Christensen, *et al.*, *Cancer Research* (2003), 63:7345-7355). Por exemplo, mutações de recetor c-Met mostraram-se ser expressas numa série de cancros humanos incluindo carcinomas renais papilares humanos esporádicos e hereditários, cancro do ovário, carcinoma hepatocelular da infância, carcinomas metatásicos de célula escamosa de cabeça e pescoço, cancro do esôfago e cancro gástrico. A amplificação do gene Met e sobre-expressão de c-Met mostraram-se estar associadas com ambos o cancro de pulmão de célula não pequena (NSCLC) e cancro de pulmão de célula pequena (SCLC), bem como cancro colorretal, e a proteína de fusão Tpr/Met mostrou-se estar presente em sarcoma osteogénico humano e cancro gástrico. As famílias com mutações germinativas que atuam o c-Met cinase são propensas a múltiplos tumores de rins, bem como, tumores em outros tecidos. Numerosos estudos correlacionaram a

expressão do c-Met e/ou HGF com o estado da progressão da doença de diferentes tipos de cancro (incluindo pulmão, cólon, mama, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, rins, ovários, estômago, pele e ossos).

A validade de direcionar-se a recetores tirosinas cinases (RTK) que estão desregulados em cancros humanos é ilustrada pelos sucessos de Gleevec que se direciona a Bcr-Abl em leucemia mielógena crónica e c-Kit em tumores estromais gastrointestinais, Herceptina em cancros de mama que sobre-expressam Her-2, e Iressa na seleção de NSCLC que têm EGFR desregulado. Compelir evidência que existe para o direcionamento a c-Met no tratamento de cancros humanos e diversas moléculas pequenas de fármacos que inibem c-Met são atualmente em desenvolvimento. No entanto, terapêuticas que se direcionam a RTK específico com frequência trabalham bem inicialmente para tratar cancro, mas eventualmente falham devido a mutações adicionais que permitem que RTK mantenha a sua atividade na presença do fármaco. Além disso, o inibidor seletivo c-Met SU11274, embora altamente afetado contra c-Met do tipo selvagem e alguns mutantes de c-Met, mostrou-se ser ineficaz contra outros mutantes de c-Met (Berthou, *et al.*, *Oncogene* (2004), 23:5387-5393). Portanto, existe uma necessidade de desenvolver novas terapêuticas anti-cancro que reduzem a expressão e/ou atividade de c-Met via um mecanismo diferente que as terapêuticas que inibem diretamente c-Met.

BCR-ABL é uma oncoproteína com atividade de tirosina cinase e foi associada a leucemia mielógena crónica (LMC), com um subconjunto de pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) e com um subconjunto de pacientes com leucemia mielógena aguda (LMA). De fato, encontrou-se o oncogene BCR-ABL em pelo menos 90-95 % de pacientes com LMC, 20 % de adultos com LLA, 5 % das crianças com LLA e em cerca de 2 %

de adultos com LMA. A oncoproteína BCR-ABL é gerada pela translocação de sequências de genes da proteína tirosina cinase c-ABL no cromossoma 9 nas sequências BCR no cromossoma 22, o que produz o cromossoma Philadelphia. O gene BCR-ABL mostrou-se produzir pelo menos três proteínas quiméricas alternativas, p230 Bcr-Abl, p210 Bcr-Abl e p190 Bcr-Abl, que têm atividade não regulada de tirosina cinase. A proteína de fusão p210 Bcr-Abl é mais com frequência associada a LMC, enquanto a proteína de fusão p190 Bcr-Abl é mais com frequência associada a LLA. Bcr-Abl tem também sido associado a uma variedade de malignidades hematológicas adicionais incluindo hiperplasia granulocítica, leucemia mielomonocítica, linfomas e leucemia eritroide.

Estudos têm mostrado que diminuir a expressão ou atividade de Bcr-Abl é eficaz no tratamento de leucemias Bcr-Abl positivas. Por exemplo, agentes tais como As_2O_3 que diminuem a expressão de Bcr-Abl têm demonstrado ser altamente eficazes contra leucemias de Bcr-Abl. Além disso, a inibição de atividade de Bcr-Abl de tirosina cinase por imatinib (também conhecido como STI571 e Gleevec) induz a diferenciação e apoptose e causa a erradicação de células Bcr-Abl positivas de leucemia ambos *in vivo* e *in vitro*. Em pacientes com LMC na fase crônica, bem como numa crise de blastos, tratamento com imatinib tipicamente induzirá a remissão. No entanto, em muitos casos, particularmente em aqueles pacientes que estiveram numa crise de blastos antes da remissão, a remissão não é durável porque a proteína de fusão de Bcr-Abl desenvolve mutações que fazem com que sejam resistentes a imatinib. (Veja-se Nimmanapalli, *et al.*, Cancer Research (2001), 61:1799-1804; e Gorre, *et al.*, Blood (2002), 100: 3041-3044).

As proteínas de fusão de Bcr-Abl existem como

complexos com Hsp90 e são rapidamente degradadas quando a ação de Hsp90 é inibida. Mostrou-se que geldanamicina, um antibiótico benzoquinona ansamicina que interrompe a associação de Bcr-Abl com Hsp90, resulta em degradação proteossômica de Bcr-Abl e induz apoptose em células de Bcr-Abl de leucemia.

A Hsp90 mostra-se por meio de análise mutacional que se faz necessária para a sobrevivência de células eucarióticas normais. Entretanto, a Hsp90 é sobre-expressa em diversos tipos de tumores, indicando que a mesma pode desempenhar um importante papel na sobrevivência de células de cancro e que as células de cancro podem ser mais sensíveis à inibição da Hsp90 que as células normais. Por exemplo, as células de cancro, tipicamente, possuem um maior número de oncoproteínas mutadas e sobre-expressas, as quais são dependentes de Hsp90 para duplicação. Além disso, devido a que o ambiente de um tumor é tipicamente hostil devido à hipoxia, privação de nutrientes, acidose, etc., as células tumorais podem ser especificamente dependentes de Hsp90 para sobrevivência. Além disso, a inibição da Hsp90 provoca uma inibição simultânea de um certo número de oncoproteínas, assim como, de recetores de hormona e fatores de transcrição, o que faz disso um atrativo alvo para um agente anti-cancro. De fato, as ansamicinas de benzoquinona, uma família de produtos naturais que inibe a Hsp90, mostram evidência de atividade terapêutica em experiências clínicas.

Embora sejam promissoras, as ansamicinas de benzoquinona e seus derivados, sofrem de um certo número de limitações. Por exemplo, elas apresentam baixa biodisponibilidade oral e sua limitada solubilidade torna-as difícil de formular. Além disso, elas são metabolizadas pelo citocromo polimórfico P450 CYP3A4 e constituem-se num

substrato para o bombeamento que exporta a glicoproteína P, envolvida no desenvolvimento de resistência a múltiplos fármacos. Portanto, existe a necessidade de novos agentes terapêuticos que melhorem o diagnóstico de pacientes, de cancro e que reduzam ou superem as limitações dos agentes anti-cancro correntemente usados.

O documento WO 2005/000300, publicado em 6 de Janeiro de 2005, descreve compostos que podem ser usados em composições para a inibição de atividade de HSP90.

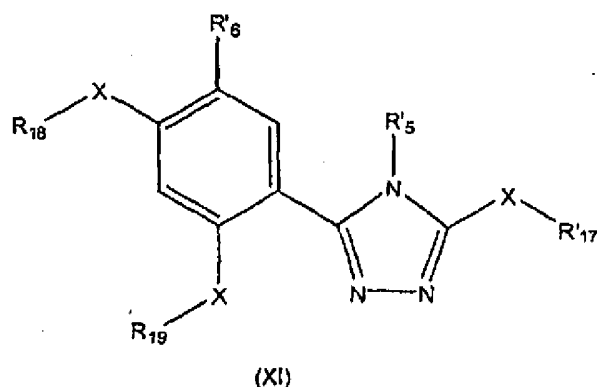
O documento WO 03/055860, publicado em 10 de Julho de 2003, refere-se à utilização de certos 3,4-diarilpirazóis em terapêutica de cancro.

O documento WO 2006/055760 (publicado em 26 de Maio de 2006), documento WO 2006/087077 (publicado em 24 de Agosto de 2006), documento WO 2006/095783 (publicado em 14 de Setembro de 2006) e documento WO 2007/094819 (publicado em 23 de Agosto de 2007) referem-se a derivados de triazol que podem inibir ou modular a atividade de HSP90.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos que inibem a atividade de Hsp90 e são úteis no tratamento de distúrbios proliferativos, tais como cancro.

A presente invenção proporciona compostos representados pela fórmula estrutural (XI):



em que:

X é -O- ou -S-;

R'₅ é um heteroarilo opcionalmente substituído;

R'₆ é -H, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, ciano, halo, nitro, um cicloalquilo opcionalmente substituído, haloalquilo, um heterociclilo opcionalmente substituído um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, um heteroaralquilo opcionalmente substituído, -OR₇, -SR₇, -NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)SR₇, -C(S)R₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(S)SR₇, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, ou -S(O)_pR₇:

R₇ e R₈, para cada ocorrência, é independentemente, -H, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalquenilo opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, ou um heteraralquilo opcionalmente substituído;

R₁₀ e R₁₁, para cada ocorrência, é independentemente -H, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalquenilo opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, ou um heteraralquilo opcionalmente substituído; ou R₁₀ e R₁₁, tomados juntamente com o azoto ao qual são unidos, formam um heterociclilo opcionalmente substituído ou um heteroarilo opcionalmente substituído;

R'₁₇, R₁₈, e R₁₉ são, cada um, independentemente, -H, -C(O)R₂₂, ou (alqu)O(alqu); com a condição de que pelo menos um de R'₁₇, R₁₈, ou R₁₉ não seja -H;

R₂₂, para cada ocorrência é independentemente alquilo opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído, -O(alqu), amino, alquil amino, ou dialquil amino;

alqu é um alquilo de cadeia curta;

p, para cada ocorrência, é independentemente 1 ou 2;

ou um tautómero ou pharmaceutical aceitável sal do mesmo, com a condição de que o composto não seja

3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoil sulfanil)-[1,2,4]triazol;

3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-

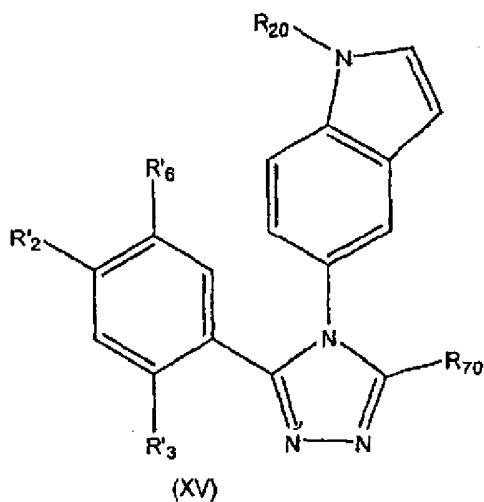
carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4] triazol;
 3-(2-Hidroxi-4-etoxicarbonioxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoioxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4] triazol; ou
 3-[2-Hidroxi-4-isobutiriloxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzo-imidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol.

Num aspeto dos compostos de fórmula (XI), o composto não é

3-((2-Hidroxi-4-metoximetioxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol;
 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-((2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetilcarbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-((2,4-Dietoxicarboniloxi-fenil)-4-(naftaten-1-il)-5-(etoxicarbonilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-((2,4-Di-isobutiriloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(isobutirilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-((2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(acetilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-((2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol;
 3-((2,4-Dietilcarbamoiloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(etilcarbamoilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-((2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-5-carbamoiloxi-[1,2,4] triazol;

3-((2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
 3-((2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4] triazol;
 3-((2-Hidroxi-4-etoxicarbonioxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
 3-((2-Hidroxi-4-etoxicarbonioxi-5-etil-fenil)-4-(naftalio-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimety)-carbamoioxi]-5-etil-fenil]-4-(naftalin-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoioxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoioxi)-5-etil-fenil]-4-(2,3-difluoro-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol; ou
 3-[2-Hidroxi-4-isobutiriloxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzo-imidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol.

Em outra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos representados pela fórmula estrutural (XV) :

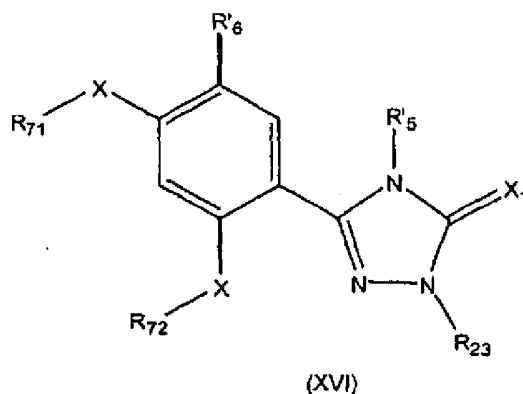


em que: R_{70} , R'_{2} , e R'_{3} são, independentemente, -OH, -SH, ou -NHR₇; R_{20} é C(O)R_y; e R_y é um alquilo opcionalmente substituído ou alquilo;

R'_{6} é um C1-C6 alquilo, um C1-C6 haloalquilo, um C1-C6 alcoxi, um C1-C6 haloalcoxi, um C1-C6 alquil sulfanilo ou

um C3-C6 cicloalquilo; ou um tautômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em outra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos representados pela fórmula estrutural (XVI):



em que, X é -O- ou -S-; X₁ é O ou S; R₇₁ e R₇₂ são, cada um, independentemente, -H, -C(O)R₂₂, ou (alqu)O(alqu); R₂₂, para cada ocorrência é independentemente alquilo opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído, -O(alqu), amino, alquil amino, ou dialquil amino; R₂₃ é -C(O)R₂₂ ou -alqu-O-C(O)R₂₂; alqu é um alquilo de cadeia curta; e R'₅ é um heteroarilo opcionalmente substituído; R'₆ é um C1-C6 alquilo, um C1-C6 haloalquilo, um C1-C6 alcoxi, um C1-C6 haloalcoxi, um C1-C6 alquil sulfanilo ou um C3-C6 cicloalquilo; ou um tautômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Os compostos mostrados no Quadro 1 ou outros compostos da invenção, ou tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, clatratos, hidratos ou formas polimórficas dos mesmos, inibem a atividade da Hsp90 e, dessa forma, facilitam a degradação das proteínas clientes da Hsp90. A Hsp90 é necessária para a sobrevivência das células eucarióticas normais. Entretanto, a Hsp90 é sobre-

expressa em diversos tipos de tumores, indicando que a mesma pode desempenhar um significativo papel na sobrevivência das células do cancro e que as células do cancro podem ser mais sensíveis à inibição da Hsp90 que as células normais. Assim, os compostos mostrados no Quadro 1 ou outros compostos da invenção, ou os tautómeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, clatratos, hidratos ou formas polimórficas dos mesmos, são de utilidade no tratamento de distúrbios proliferativos, tal como o cancro. Embora agentes quimioterápicos causem inicialmente a regressão tumoral, a maioria dos agentes que são atualmente usados para tratar cancro são direcionados somente a uma via para progressão tumoral. Portanto, em muitos casos, após o tratamento com um ou mais agentes quimioterápicos, um tumor desenvolve resistência a múltiplos fármacos e não mais responde positivamente ao tratamento. Uma das vantagens da inibição de atividade de Hsp90 é que diversas das suas proteínas clientes, que são principalmente proteínas cinases ou fatores de transcrição envolvidos em transdução de sinal, têm demonstrado estar envolvidas na progressão de cancro. Assim, a inibição de Hsp90 proporciona um método de curto circuitar simultaneamente múltiplas vias para a progressão tumoral. Portanto, o tratamento de tumores com um inibidor de Hsp90 da invenção em separado, ou em combinação com outros agentes quimioterápicos, é mais provável de resultar em regressão ou eliminação do tumor, e menos provável de resultar no desenvolvimento de tumores mais agressivos resistentes a múltiplos fármacos que outras terapêuticas atualmente disponíveis.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A seguir, será apresentada uma descrição de formas de realização preferidas da invenção.

A presente invenção proporciona compostos como foram descritos nas reivindicações anexas e utilizações dos referidos compostos para inibir a atividade da proteína Hsp90 e para o tratamento de um distúrbio proliferativo, tal como, o cancro. Em particular, a presente invenção inclui a utilização de compostos inventivos para retardar ou interromper o crescimento de células cancerosas ou para reduzir ou eliminar células cancerosas num indivíduo, preferivelmente, o indivíduo é um mamífero.

Em certas formas de realização, os compostos da invenção podem ser usados em combinação com outros agentes quimioterápicos e podem ajudar a prevenir ou reduzir o desenvolvimento de células cancerosas resistentes a múltiplos fármacos num mamífero. Nessa forma de realização, os compostos da invenção podem permitir a administração de uma quantidade reduzida eficaz de um segundo agente quimioterápico a um mamífero, pelo fato de que os compostos da presente invenção devem inibir o desenvolvimento de células cancerosas resistentes a múltiplos fármacos.

Em certas formas de realização, os compostos da invenção podem ser usados para bloquear, ocluir, ou de outro modo romper o fluxo sanguíneo em neovasculatura.

Em outras formas de realização, os compostos da invenção podem ser usados para tratar ou inibir a angiogénese num indivíduo em necessidade do mesmo.

A presente invenção também se refere a compostos que inibem a atividade de topoisomerase II.

A presente invenção também se refere à descoberta de que o tratamento de células, tais como células mononucleares do sangue periférico (PMBCs) que foram

estimuladas com um estímulo inflamatório, tal como INF γ /LPS ou SAC, com um inibidor de Hsp90 reduz a expressão de GR nas PMBCs e reduz a produção de citocinas inflamatórias.

A presente invenção também se refere a compostos que inibem a atividade de Hsp90 e são úteis no tratamento ou prevenção de infecções.

A. Terminologia

A não ser que de outro modo especificado, os termos usados a seguir são definidos conforme se segue.

Como é usado no presente documento, o termo "alquilo" significa um hidrocarboneto não cíclico saturado de cadeia linear ou cadeia ramificada, apresentando de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquilos saturados de cadeia linear incluem metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo e n-decilo; exemplos de alquilos saturados ramificadas incluem isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilexilo, 3-metilexilo, 4-metilexilo, 5-metilexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilexilo, 2,4-dimetilexilo, 2,5-dimetilexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilexilo, 4,4-dimetilexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilexilo, 3-etilexilo, 4-etilexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilexilo, 2-metil-3-etilexilo, 2-metil-4-etilexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilexilo, 2,2-dietilexilo, 3,3-dietilexilo e similares. O termo "(C₁-C₆)alquilo" significa um hidrocarboneto não cíclico saturado, de cadeia linear ou ramificada, tendo de 1 a 6

átomos de carbono. Exemplos representativos de grupos (C_1 - C_6)alquilo são aqueles mostrados acima tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos alquilo incluídos nos compostos da presente invenção podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

Como é usado no presente documento, o termo "alquenilo" significa um hidrocarboneto não cíclico saturado, de cadeia linear ou ramificada, tendo de 2 a 10 átomos de carbono e tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos representativos de (C_2 - C_{10}) alquênulos de cadeia linear e ramificada incluem vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo e similares. Os grupos alquenilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

Como é usado no presente documento, o termo "alquinilo" significa um hidrocarboneto não cíclico saturado, de cadeia linear ou ramificada, tendo de 2 a 10 átomos de carbono e tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos representativos de alquinilos de cadeia linear e ramificada incluem acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo, 9-decinilo e similares. Os grupos alquinilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

Como é usado no presente documento, o termo "cicloalquilo" significa um radical alquilo saturado, mono- ou policíclico, tendo de 3 a 20 átomos de carbono. Exemplos representativos de cicloalquilos incluem ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo, cicloeptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, octahidro-pentalenilo e similares. Os grupos cicloalquilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

Como é usado no presente documento, o termo "cicloalquenilo" significa um radical alquilo não aromático, mono- ou policíclico, tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono no sistema cíclico e de 3 a 20 átomos de carbono. Exemplos representativos de cicloalquenilos incluem ciclopentenilo, ciclopentadienilo, cicloexenilo, cicloexadienilo, cicloeptenilo, cicloeptadienilo, cicloeptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, ciclooctatrienilo, ciclooctatetraenilo, ciclonoenilo, ciclonoadienilo, ciclodecenilo, ciclodecadienilo, 1,2,3,4,5,8-hexaidronaftalenilo e similares. Os grupos cicloalquenilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

Como é usado no presente documento, o termo "haloalquilo" significa um grupo alquilo em que um ou mais (incluindo todos) radicais hidrogénio são substituídos por um grupo halo, em que cada grupo halo é independentemente selecionado a partir de -F, -Cl, -Br e -I. O termo "halometilo" significa um grupo metilo em que um a três radicais hidrogénio foram substituídos por um grupo halo. Exemplos representativos de grupos haloalquilo incluem trifluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-iodobutilo, 2-fluoropentilo e similares.

Como é usado no presente documento, o termo "alcoxi" é um grupo alquilo que é unido a uma outra porção através de um ligante de oxigénio.

Como é usado no presente documento, o termo "haloalcoxi" é um grupo haloalquilo que é unido a uma outra porção através de um ligante de oxigénio.

Como é usado no presente documento, o termo "anel aromático" ou "arilo" significa um radical hidrocarboneto monocíclico ou policíclico, em que pelo menos um anel é aromático. Exemplos de adequados grupos arilo incluem, sem que seja a isso limitado, fenilo, toloilo, antracenoilo, fluorenoilo, indenilo, azulenoilo e naftilo, assim como, porções carbocíclicas benzo-fundidas, tais como, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Os grupos arilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes. Numa forma de realização, o grupo arilo é um anel monocíclico, em que o anel compreende 6 átomos de carbono, aqui referido como "(C₆) arilo".

Como é usado no presente documento, o termo "aralquilo" significa um grupo arilo que é unido a um outro grupo por meio de um grupo (C₁-C₆)alquileno. Exemplos representativos de grupos aralquilo incluem benzilo, 2-fenil-etilo, naft-3-il-metilo e similares. Os grupos aralquilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

Como é usado no presente documento, o termo "alquileno" refere-se a um grupo alquilo que possui dois pontos de união. O termo "(C₁-C₆)alquileno" refere-se a um grupo alquileno que apresenta de um a seis átomos de carbono. Os grupos (C₁-C₆) alquileno de cadeia linear são os grupos preferidos. Exemplos não limitativos de grupos

alquileno incluem, metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), n-propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isopropileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$) e similares. Os grupos alquileno podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

Como é usado no presente documento, o termo "heterociclilo" significa um sistema de anel heterocíclico, monocíclico (tipicamente tendo de 3 a 10 membros) ou policíclico (tipicamente tendo de 7 a 20 membros), que é constituído tanto de anel saturado como de anel insaturado não aromático. Um anel heterocíclico de 3 a 10 membros pode conter até 5 heteroátomos; e um anel heterocíclico de 7 a 20 membros pode conter até 7 heteroátomos. Tipicamente, um anel heterocíclico possui pelo menos um membro de anel de átomo de carbono. Cada heteroátomo é independentemente selecionado a partir de azoto, o qual pode ser oxidado (por exemplo, N(O)) ou quaternizado; oxigénio; e enxofre, incluindo sulfóxido e sulfona. O anel heterocíclico pode ser fixado por qualquer heteroátomo ou átomo de carbono. Exemplos representativos de heterocíclicos incluem, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano e similares. Um heteroátomo pode ser substituído por um grupo de proteção conhecido aos peritos na especialidade, por exemplo, o hidrogénio sobre um azoto pode ser substituído por um grupo terc-butoxicarbonilo. Além disso, o grupo heterociclilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. Apenas os isómeros estáveis de tais grupos heterocíclicos substituídos são contemplados nessa definição.

Como é usado no presente documento, o termo

"heteroaromático", "heteroarilo" ou termos similares, significa um anel heteroaromático monocíclico ou policíclico, que compreende membros de anel de átomos de carbono e um ou mais membros de anel de heteroátomos. Cada heteroátomo é independentemente selecionado a partir de azoto, que pode ser oxidado (por exemplo, N(O)) ou quaternizado; oxigénio; e enxofre, incluindo sulfóxido e sulfona. Exemplos representativos de grupos heteroarilo incluem, piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinil, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indolizínilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahydroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo [2, 3]pirimidinilo, pirazolo [3,4]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo e benzotienilo. Numa forma de realização, o anel heteroaromático é selecionado a partir de anéis heteroarilos monocíclicos de 5-8 membros. O ponto de união de um anel heteroaromático ou heteroarilo pode ser em cada átomo de carbono ou heteroátomo dos anéis heteroaromático ou heteroarilo. Os grupos heteroarilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

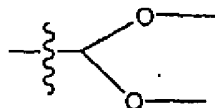
Como é usado no presente documento, o termo "(C₅)heteroarilo" significa um anel heterocíclico aromático de 5 membros, em que pelo menos um átomo de carbono do anel é substituído por um heteroátomo, tal como, por exemplo, oxigénio, enxofre ou azoto. Exemplos representativos de grupos (C₅) heteroarilo incluem, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo,

pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiadiazolilo e similares.

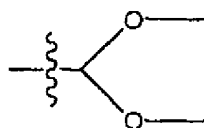
Como é usado no presente documento, o termo "(C₆)heteroarilo" significa um anel heterocíclico aromático de 6 membros, em que pelo menos um átomo de carbono do anel é substituído por um heteroátomo, tal como, por exemplo, oxigénio, azoto ou enxofre. Exemplos representativos de grupos (C₆) heteroarilo incluem, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo e similares.

Como é usado no presente documento, o termo "heteroaralquilo" significa um grupo heteroarilo que é unido a um outro grupo por meio de um grupo (C₁-C₆) alquilenos. Exemplos representativos de grupos heteroaralquilo incluem, 2-(piridin-4-il)-propilo, 2-(tien-3-il)-etilo, imidazol-4-il-metilo e similares. Os grupos heteroaralquilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

Como é usado no presente documento, o termo "acetal" significa um substituinte em que o átomo de carbono que forma o ponto de união à outra fração é unido a dois átomos de oxigénio de ligação simples, por exemplo, -CH(OR)(OR), em que os grupos R representam um grupo alquilo como é descrito no presente documento, ou dois grupos R podem unir-se entre si para formar um grupo heterociclilo como é descrito no presente documento, por exemplo, :

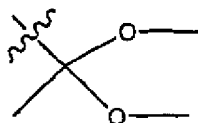


e

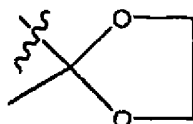


Um C2-6 acetal é um acetal em que os dois grupos R juntamente compreendem entre 2 e 6 átomos de carbono, por exemplo, dois grupos metilo, dois grupos etilo, ou os dois grupos R unem-se entre si para formar um anel de 5 ou 6 membros.

Como é usado no presente documento, o termo "cetal" significa um substituinte em que o átomo de carbono que forma o ponto de união à outra fração é unido a dois átomos de oxigénio de ligação simples e um grupo alquilo como é definido no presente documento, por exemplo, $-C(OR)(OR)\text{alquilo}$, em que os grupos R representam um grupo alquilo como é descrito no presente documento, ou dois grupos R podem unir-se entre si para formar um grupo heterociclilo como é descrito no presente documento, por exemplo, :



e



Um C2-6 cetal é um acetal em que os dois grupos R juntamente compreendem entre 2 e 6 átomos de carbono, por exemplo, dois grupos metilo, dois grupos etilo, ou os dois grupos R unem-se entre si para formar um anel de 5 ou 6 membros.

Como é usado no presente documento, o termo "halogénio" ou "halo" significa $-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$.

Como é usado no presente documento o termo "heteroalquilo" significa um grupo alquilo de cadeia linear

reta ou ramificada, em que um ou mais dos átomos de carbono internos na cadeia é substituído por um heteroátomo, tal como, O, N ou S, por exemplo, $-[\text{CH}_2]_x-\text{O}-[\text{CH}_2]_y[\text{CH}_3]$ em que x é um número inteiro positivo e y é 0 ou um número inteiro positivo, e em que a substituição do átomo de carbono não resulta num composto instável.

Substituintes adequados para um alquilo, alquileno, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, e grupos heteroaralquilo incluem são aqueles substituintes que formam um composto estável da invenção sem significativamente afetar adversamente a reatividade ou atividade biológica do composto da invenção. Exemplos de substituintes para um alquilo, alquileno, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, e heteroarilalquilo incluem um alquilo opcionalmente substituído, um alqueno opcionalmente substituído, um alquino opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalqueno opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, um heteroaralquilo opcionalmente substituído, um opcionalmente substituído haloalquilo, um heteroalquilo opcionalmente substituído, alcoxi opcionalmente substituído, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $^-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{C}(\text{NR}_{32})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{O})\text{R}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{S})\text{R}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{NR}_{32})\text{R}_{31}$, halo, $-\text{OR}_{33}$, ciano, nitro, haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{33}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_{33}$, $-\text{C}(\text{NR}_{32})\text{R}_{33}$, $-\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{33}$, $-\text{C}(\text{NR}_{32})\text{OR}_{33}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{33}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_{33}$, $-\text{OC}(\text{NR}_{32})\text{R}_{33}$, $-\text{NR}_{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{S})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{NR}_{32})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OC}(\text{NR}_{32})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{S})\text{OR}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{NR}_{32})\text{OR}_{31}$, $-\text{S}(\text{O})_h\text{R}_{33}$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_{33}$, $-\text{NR}_{33}\text{S}(\text{O})_p\text{R}_{33}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, ou $-\text{NR}_{33}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ guanadino, -

$C(O)SR_{31}$, $-C(S)SR_{31}$, $-C(NR_{32})SR_{31}$, $-OC(O)OR_{31}$, $-OC(S)OR_{31}$, $-OC(NR_{32})OR_{31}$, $-SC(O)R_{33}$, $-SC(O)OR_{31}$, $-SC(NR_{32})OR_{31}$, $-SC(S)R_{33}$, $-SC(S)OR_{31}$, $-SC(O)NR_{28}R_{29}$, $-SC(NR_{32})NR_{28}R_{28}$, $-SC(S)NR_{28}R_{29}$, $-SC(NR_{32})R_{33}$, $-OS(O)_pOR_{31}$, $-S(O)_pOR_{31}$, $-NR_{30}S(O)_pOR_{31}$, $-SS(O)_pR_{33}$, $-SS(O)_pOR_{31}$, $-SS(O)_pNR_{28}R_{29}$, $-OP(O)(OR_{31})_2$, ou $-SP(O)(OR_{31})_2$, (preferentemente o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroalquilo, alcoxi, heteroaralquilo e haloalquilo não são substituídos); em que R_{28} e R_{29} , para cada ocorrência é independentemente, H, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalquenilo opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, ou um heteraralquilo opcionalmente substituído (preferentemente o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo e heteraralquilo não são substituídos);

R_{33} e R_{31} para cada ocorrência é independentemente, H, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalquenilo opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, ou um heteraralquilo opcionalmente substituído (preferentemente o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo e heteraralquilo não são substituídos); e

R_{32} , para cada ocorrência é independentemente, H, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo

opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalquenilo opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, um heteraralquilo opcionalmente substituído, $-C(O)R_{33}$, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-S(O)_pR_{33}$, ou $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ (preferentemente o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo e heteraralquilo não são substituídos); p é 0, 1 ou 2; e h é 0, 1 ou 2.

Além disso, alquilo, cicloalquilo, alquilenos, um heterociclilo, e qualquer porção saturada de um alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, aralquilo, e grupos heteroaralquilo, pode também ser substituída com =O, =S, =N-R₃₂.

Quando um grupo heterociclilo, heteroarilo ou heteroaralquilo contém um átomo de azoto, o mesmo pode ser substituído ou não substituído. Quando um átomo de azoto no anel aromático do grupo heteroarilo possui um substituinte, o azoto pode ser um azoto quaternário.

Como é usado no presente documento, os termos "indivíduo", "paciente" e "mamífero" são usados de forma permutável. Os termos "indivíduo" e "paciente" referem-se a um animal (por exemplo, uma ave, tal como, uma galinha, codorna ou peru, ou um mamífero), preferivelmente, um mamífero, incluindo um não primata (por exemplo, uma vaca, porco, cavalo, ovelha, coelho, porquinho-da-índia, rato, gato, cão e ratinho) e um primata (por exemplo, um macaco, chimpanzé e um ser humano) e, mais preferivelmente, um ser humano. Numa forma de realização, o indivíduo é um animal não humano, tal como, um animal de fazenda (por exemplo, um

cavalo, vaca, porco ou ovelha), ou um animal de estimação (por exemplo, um cão, gato, porquinho-da-índia ou coelho). Numa outra forma de realização preferida, o indivíduo é um ser humano.

Como é usado no presente documento, o termo "de cadeia curta" refere-se a um grupo que tem até quatro átomos. Por exemplo, um grupo "alquilo de cadeia curta" refere-se a um radical alquilo tendo de 1 a 4 átomos de carbono, "alcoxi de cadeia curta" refere-se a "-O-(C₁-C₄) alquilo" e um grupo "alqueno de cadeia curta" ou "alquino de cadeia curta" refere-se a um radical alqueno ou alquino tendo de 2 a 4 átomos de carbono, respetivamente.

Como é usado no presente documento, o termo "conetividade linear contígua" significa ligados entre si de modo a formar um arranjo linear ininterrompido ou série de átomos. Por exemplo, um ligante dos compostos descritos no presente documento que tem um número especificado de átomos em conetividade linear contígua tem pelo menos esse número de átomos ligados entre si de modo a formar uma cadeia ininterrompida, mas pode também incluir átomos adicionais que não estão tão ligados (por exemplo, ramificações ou átomos contidos dentro de um sistema de anel).

Como é usado no presente documento, o termo "ligante" significa um diradical que tem de 1-6 átomos em conetividade linear contígua (isto é, como foi definido acima e excluindo átomos presentes em quaisquer cadeias laterais e ramificações), que liga covalentemente a porção de anel fenilo de um composto desta invenção ao grupo R_x do composto.

A não ser que de outro modo indicado, os compostos da

invenção contendo grupos funcionais reativos (tais como (sem qualquer limitação) porções de carboxi, hidroxil, tiol e amino). "Derivados protegidos" são aqueles compostos em que um local ou locais reativos são bloqueados por um ou mais grupos de proteção. Exemplos de adequados grupos de proteção para os grupos hidroxil, incluem os grupos benzil, metoximetil, alil, trimetilsilil, terc-butildimetilsilil, acetato e similares. Exemplos de adequados grupos de proteção amino incluem, benziloxycarbonil, terc-butoxycarbonil, terc-butil, benzil e fluorenil-metiloxi-carbonil (Fmoc). Exemplos de adequados grupos de proteção tiol incluem, benzil, terc-butil, acetil, metoximetil e similares. Outros adequados grupos de proteção são bem conhecidos para os peritos na especialidade e incluem aqueles encontrados na publicação de T. w. Greene, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. 1981.

Como é usado no presente documento, o termo "composto(s) da presente invenção" e termos similares, refere-se a um composto de fórmula (XI), (XV) e (XVI), e aqueles apresentados no Quadro 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais centros quirais e/ou duplas ligações e, portanto, existem como estereoisômeros, como isômeros de ligação dupla (isto é, isômeros geométricos), enantiômeros ou diastereômeros. De acordo com a presente invenção, as estruturas químicas aqui ilustradas, incluindo os compostos da presente invenção, inclui todos os enantiômeros, diastereômeros e isômeros geométricos de compostos correspondentes, isto é, a forma estereoquimicamente pura (por exemplo, geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) e misturas isoméricas (por

exemplo, misturas enantioméricas, diastereoméricas e isoméricas geométricas). Em alguns casos, um enantiómero, diastereómero ou isómero geométrico irá possuir atividade superior ou uma aperfeiçoada toxicidade ou perfil cinético, se comparado a outros isómeros. Em tais casos, esses enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos dos compostos da invenção são preferidos.

Como é usado no presente documento, o termo "forma polimorfa" significa formas cristalinas sólidas de um composto da presente invenção ou complexo do mesmo. Diferentes formas polimórficas do mesmo composto podem exibir diferentes propriedades físicas, químicas e/ou espectroscópicas. Diferentes propriedades físicas incluem, sem que seja a isso limitado, estabilidade (por exemplo, ao calor ou luz), compressibilidade e densidade (importante na formulação e fabrico do produto), e velocidades de dissolução (que podem afetar a biodisponibilidade). As diferenças na estabilidade podem resultar de mudanças na reatividade química (por exemplo, oxidação diferencial, de modo que uma forma farmacêutica se descora mais rapidamente quando compreendida de uma forma polimorfa do que quando compreendida de outra forma polimorfa) ou de características mecânicas (por exemplo, formas de comprimidos se desintegram no armazenamento, na medida em que uma forma polimorfa favorecida cineticamente se converte numa forma polimorfa termodinamicamente mais estável), ou de ambas (por exemplo, comprimidos de uma forma polimorfa são mais suscetíveis de se quebrarem com alto teor de umidade). As diferentes propriedades físicas das formas polimorfas podem afetar o seu processamento. Por exemplo, uma forma polimorfa deve com mais probabilidade formar solvatos ou deve ser mais difícil de filtrar ou lavar isenta de impurezas do que uma outra, devido, por exemplo, à forma ou distribuição de tamanho de partículas

da mesma.

Como é usado no presente documento, o termo "hidrato" significa um composto da presente invenção ou um sal do mesmo, que inclui ainda uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de água, ligada por meio de forças intermoleculares não covalentes.

Como é usado no presente documento, o termo "clatrato" significa um composto da presente invenção ou um sal do mesmo, na forma de uma matriz de cristal que contém espaços (por exemplo, canais), que apresentam uma molécula hóspede (por exemplo, um solvente ou água) aprisionada nos mesmos.

Como é usado no presente documento e a não ser que de outro modo indicado, o termo "pró-fármaco" significa um derivado de um composto que pode hidrolisar, oxidar, ou de outro modo reagir sob condições biológicas (*in vitro* ou *in vivo*) para proporcionar um composto. Pró-fármacos podem tornar-se ativos após tal reação sob condições biológicas, ou podem ter atividade nas suas formas não reagidas. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não são limitados a, análogos ou derivados de compostos que compreendem frações bio-hidrolisáveis tais como amidas bio-hidrolisáveis, ésteres bio-hidrolisáveis, carbamatos bio-hidrolisáveis, carbonatos bio-hidrolisáveis, ureidas bio-hidrolisáveis, e análogos de fosfato bio-hidrolisáveis. Outros exemplos de pró-fármacos incluem derivados de compostos que compreendem frações de -NO, -NO₂, -ONO, ou -ONO₂. Pró-fármacos podem tipicamente ser preparados usando métodos bem conhecidos, tais como aqueles descritos por 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5^a ed).

Como é usado no presente documento e a não ser que

indicado em contrário, os termos "amida bio-hidrolisável", "éster bio-hidrolisável", "carbamato bio-hidrolisável", "carbonato bio-hidrolisável", "ureído bio-hidrolisável" e "análogo de fosfato bio-hidrolisável", significam uma amida, éter, carbamato, carbonato, ureído ou análogo de fosfato, que: 1) não destroem a atividade biológica do composto e conferem ao composto vantajosas propriedades *in vivo*, tais como, aperfeiçoada solubilidade na água, aperfeiçoado tempo de semivida circulante no sangue (por exemplo, devido ao metabolismo reduzido do pró-fármaco), absorção aperfeiçoada, duração de ação aperfeiçoada, ou início de ação aperfeiçoado; ou 2) são, por si próprios, biologicamente inativos, mas podem ser convertidos *in vivo* num composto biologicamente ativo. Exemplos de amidas bio-hidrolisáveis incluem, sem que seja a isso limitado, amidas de alquilo de cadeia curta, amidas de α -aminoácidos, amidas de alcoxiacilo e amidas de alquilamino-alquilcarbonilo. Exemplos de ésteres bio-hidrolisáveis incluem, sem que seja a isso limitado, ésteres de alquilo de cadeia curta, ésteres de alcoxi-aciloxi, ésteres alquílicos de alquilacilamino e ésteres de colina. Exemplos de carbamatos bio-hidrolisáveis incluem, sem que seja a isso limitado, alquilaminas inferiores, etilenodiaminas substituídas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas e heteroaromáticas e polieteteraminas.

Como é usado no presente documento, a "Hsp90" inclui cada elemento da família de proteínas de choque térmico, tendo uma massa de cerca de 90-kiloDaltons. Por exemplo, nos seres humanos, a família altamente conservada de Hsp90 inclui as isoformas citosólicas Hsp90 α e Hsp90 β , assim como, GRP94, a qual é encontrada no retículo endoplasmático e HSP75/TRAP1, que é encontrada na matriz mitocondrial.

c-Met é um recetor tirosina cinase que é expresso em

células normais e malignas e foi identificado como um proto-oncogene. A sinalização de HGF/c-Met desencadeia um programa de crescimento invasivo que se acredita que seja essencial no desenvolvimento embrionário precoce, mas quando desregulado pode resultar em crescimento maligno, motilidade, migração e invasão por um mecanismo que não está ainda completamente entendido. O gene Met humano está localizado no cromossoma 7 banda 7q21-q31 e tem um comprimento de mais de 120 kb (Ma, *et al.*, Cancer and Metastasis Reviews (2003), 22:309-325). Em células do tipo selvagem, c-Met é um heterodímero que consiste numa α -subunidade extracelular e uma β -subunidade com um grande domínio extracelular, um segmento de comprimento de membrana e um domínio intracelular de tirosina cinase. Estruturas funcionais e domínios de c-Met incluem 1) domínio Sema no terminal N que inclui uma região rica em cisteína MRS; 2) domínio PSI que é também encontrado em plexinas, semaforinas e integrinas; 3) repetições de IPT que são encontradas em imunoglobulina, plexinas e fatores de transcrição; 4) domínio transmembrana; 5) domínio justamembrana; e 6) o domínio intracelular de tirosina cinase no terminal C.

Ativação de sinalização de c-Met é dependente de fosforilação de resíduos múltiplos em c-Met. Após a ligação de HGF, c-Met passa por autofosforilação em Y1230, Y1234, e Y1235 na alça de ativação do domínio de tirosina cinase que ativa a atividade de cinase de c-Met. Y1313 pode também ser fosforilada em resposta à ligação de HGF e é importante na ligação de PI3-K que está implicado em sinalização pró-sobrevivência. A fosforilação de Y1349 e Y1356 no terminal C de c-Met ativa o local de ancoragem de transdutor de sinal de substratos múltiplos que foi implicado em transdução de sinal mediado por Met e medeia as interações de SHC, Src, e Gab1, enquanto o recrutamento de Grb2, PI3-

K, PLC- γ e SHP2 é dependente de fosforilação de Y1356 em separado. A regulação de morfogénese da célula é mediada via Y1365. A fosforilação do resíduo Y1003 no domínio justamembrana medeia a ligação de c-Cbl. c-Cbl age como uma proteína reguladora negativa de c-Met por meio da promoção da poliubiquitinização de c-Met que leva à degradação.

A desregulação de sinalização de HGF/c-Met pode ser causada por 1) expressão aumentada de HGF; 2) mutações de ativação que tipicamente ocorrem no domínio de tirosina cinase ou o domínio justamembrana de c-Met e conferem atividade constitutiva de cinase; 3) amplificação intracromossomal do gene Met e sobre-expressão de c-Met; 4) translocação cromossômica tal como na proteína de fusão Trp/Met que resulta na perda do domínio justamembrana e leva a ativação constitutiva; e 5) variantes de *splicing* alternativo de ARNm de c-Met que levam à perda do domínio justamembrana e também levam a ativação constitutiva.

A mutação de ativação no domínio de tirosina cinase ou no domínio justamembrana de c-Met que resulta em ativação aumentada da atividade de tirosina cinase foi observada em carcinoma renal papilar esporádico e hereditário, cancro do ovário, hepatocelular carcinoma, carcinomas metatásicos de célula escamosa de cabeça e pescoço, NSCLC, SCLC, glioma, cancro de mama, e cancro gástrico. Em carcinoma de célula renal papilar somático mutações de ativação foram encontradas nos resíduos de aminoácido M1268 (por exemplo, M1268T), Y1248 (por exemplo, Y1248D, Y1248H), Y1246 (por exemplo, Y1246H), Y1230 (por exemplo, Y1230C), L1213 (por exemplo, L1213V), H1124 (por exemplo, H1124D, H1112L, e H1112Y), e V1110 (V1110I). Em carcinoma de célula renal papilar de linha germinal mutações de ativação foram encontradas nos resíduos de aminoácido Y1248 (por exemplo, Y1248C), Y1246 (por exemplo, Y1246N), V1238 (por exemplo,

V1238I), Y1230 (por exemplo, Y1230C e Y1230H), V1206 (por exemplo, V1206L), M1149 (por exemplo, M1149T), e H1112 (por exemplo, H1112R). Em hepatocelular carcinoma mutações de ativação foram encontradas nos resíduos de aminoácido M1268 (por exemplo, M1268I), K1262 (por exemplo, K1262R), e T1191 (por exemplo, T1191I). Em carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço mutações de ativação foram encontradas nos resíduos de aminoácido Y1253 (por exemplo, Y1253D), Y1235 (por exemplo, Y1235D), e Y1230 (por exemplo, Y1230C e Y1230D). Em glioma mutações de ativação foram encontradas nos resíduos de aminoácido G1137 (por exemplo, G1137V). Em NSCLC mutações de ativação foram encontradas nos resíduos de aminoácido T1010 (por exemplo, T1010I). Em SCLC mutações de ativação foram encontradas nos resíduos de aminoácido R988 (por exemplo, R988C) e T1010 (por exemplo, T1010I). Em cancro de mama mutações de ativação foram encontradas nos resíduos de aminoácido T1010 (por exemplo, T1010I). Em cancro gástrico mutações de ativação foram encontradas nos resíduos de aminoácido P1009 (por exemplo, P1009S). Aminoácidos listados no presente documento para c-Met são numerados como em Schmit, *et al.*, *Onogene* (1999), 18:2343-2350. Os compostos da invenção causam a degradação de c-Met e podem ser usados em separado ou em combinação com outras terapêuticas anticâncer para tratar pacientes com cânceres que têm mutações de ativação no domínio de tirosina cinase ou no domínio justamembrana de c-Met.

A justamembrana de recetores tirosinas cinases mostrou-se repressar a função catalítica e a mutação na justamembrana libertam esta repressão e pode levar a oncogénese. A proteína de fusão Tpr/Met resulta da substituição da região 5' do gene Met com Tpr que proporciona dois fortes motivos de dimerização. A dimerização ativa a atividade de Met de cinase e resulta em propriedades de transformação e metastásicas. A proteína de

fusão Tpr/Met foi encontrada em cancro gástrico e resulta em atividade aumentada de Met de cinase. Além disso, uma forma de *splicing* alternativo de ARNm de Met foi encontrada em cancro de pulmão de célula pequena que resulta em saltar o domínio justamembrana. A perda do domínio justamembrana leva a atividade aumentada de Met de cinase e oncogénese. Os compostos da invenção causam a degradação de c-Met e podem ser usados em separado ou em combinação com outras terapêuticas anticancro para tratar pacientes com cancros que têm justamembrana mutações ou deleções em c-Met.

A amplificação do gene Met e sobre-expresssão de c-Met foram encontradas em diversos tipos de cancros incluindo cancro gástrico, cancro do esôfago, cancro de pulmão de célula pequena, cancro de pulmão de célula não pequena, cancro de mama, mieloma múltiplo, e metástases de cancro colorretal. Os compostos da invenção causam a degradação de c-Met e podem ser usados em separado ou em combinação com outras terapêuticas anticancro para tratar pacientes com cancros que têm amplificação de gene Met e/ou sobre-expresssão de c-Met.

A amplificação de Met e a mutação também foram implicadas como uma estratégia pela qual certos cancros se tornam resistente a terapêutica (por exemplo, quimioterapia ou terapêutica por radiação). Por exemplo, certos cancros de pulmão de célula não pequena contêm uma mutação de ativação no recetor tirosina cinase EGFR que resulta em oncogénese. Grande parte das NSCLCs mutantes EGFR inicialmente responde a inibidores de EGFR tais como Iressa e Tarceva, mas a vasta maioria de estes tumores em último caso tornam-se resistentes ao fármaco. Um subconjunto destes cancros resistentes mostrou-se ter Met amplificado, e pensa-se que a amplificação de Met é um mecanismo de resistência adquirida, e em particular resistência

adquirida a inibidores de cinase tais como Iressa e Tarceva (inibidores de EGFR), Gleevec (um Bcr-Abl, PDGF, e inibidor de c-Kit) (Engelman et al., Scienceexpress, www.scienceexpress.org / 26 de Abril de 2007/ página 1 / 10.1126/science. 1141478). Os compostos da invenção causam a degradação de c-Met e podem ser usados em separado ou em combinação com outras terapêuticas anticâncer, tais como tratamento com inibidores de cinase, para tratar pacientes com câncer que se torna resistente a outras terapêuticas anticâncer.

Como é usado no presente documento, "câncer associado a c-Met" refere-se a qualquer tipo de crescimento maligno ou metástase que é causado por ou aumentado por desregulação em sinalização de HGF/c-Met.

B-raf é uma serina/treonina cinase que está envolvida na via de MAP cinase e é codificada por um gene localizado no cromossoma 7q32. Dez isoformas de B-raf foram identificadas que são o resultado de variantes *splicing*. O termo "B- raf" refere-se a todas tais variantes *splicing*. B-raf tem três regiões conservadas (CR): 1) CR1 que contém um domínio rico em cisteína (CRD) e a maior parte do domínio de ligação de Ras (RBD) e facilita a ligação de B-raf a Ras e recrutamento à membrana da célula; 2) CR2 que é rico em serina e treonina e inclui o resíduo S365 que é um local inibidor de fosforilação; e 3) CR3 que contém o domínio cinase incluindo um motivo de alça G GXGXXG, um segmento de ativação e locais reguladores de fosforilação S446, S447, D448, D449, T599 e S602. B-raf é translocado à membrana da célula e ativado por associação com Ras ligado a GTP. B-raf é regulado por mudanças na sua conformação e é inativo quando o segmento de ativação é mantido numa conformação inativa como um resultado de interações hidrofóbicas com a alça P. A fosforilação no segmento de

ativação resulta num deslocamento à conformação ativa de B-raf. De modo interessante, o segmento de ativação e alça P que interagem uma com a outra e restringem o segmento de ativação numa conformação inativa, são onde a maioria de mutações oncogénicas de B-raf são agrupadas. Isto indica que como um resultado de mutações de B-raf a conformação de B-raf inativa é desestabilizada deste modo promovendo uma conformação ativa de B-raf. (Berram, *et al.*, *Journal of Clinical Oncology* (2005), 23(27):6771-6790).

Os cancros associados a B-raf são cancros em que a atividade de B-raf inapropriada é detetada. Num forma de realização, os cancros associados a B-raf têm atividade aumentada de B-raf, tal como B-raf com mutações no domínio cinase que conferem atividade aumentada sobre essa de B-raf do tipo selvagem e/ou B-raf constitutivamente ativo (por exemplo, B-raf que tem atividade que não é dependente de interação com Ras). Mutações de ativação no domínio cinase incluem mutações V600E, V600D, G596R, G594V, G469A, G469E, G466V, e G464V. Exemplos de cancros associados a B-raf incluem melanomas malignos, carcinoma anaplásico da tiroide, carcinoma papilar da tiroide, cancro folicular da tiroide, cancro para-folicular da tiroide medular derivada de célula C, cancro do cólon, carcinoma do ovário, carcinoma esofágico de Barrett, leucemia mieloide aguda, carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço, cancro de pulmão de célula não pequena, carcinoma gástrico, linfoma não-Hodgkin, glioma, saroma, cancro de mama, colangiocarcinoma, e cancro de fígado em que a atividade inapropriada de B-raf pode ser detetada, tal como atividade aumentada de B-raf de uma forma mutante de B-raf sobre essa de B-raf do tipo selvagem ou atividade constitutiva de B-raf.

Como é usado no presente documento, "NPM-ALK" refere-

se a uma proteína de fusão que é o resultado de um t(2;5)(p23;q35) translocação da sequência de gene para proteína nucleolar NPM/B23 na sequência que codifica a tirosina cinase ALK. Tipicamente, a proteína de fusão NPM-ALK contém os primeiros 117 aminoácidos do terminal amina de NPM e os resíduos C-terminais 1058 a 1620 de ALK. Para uma representação esquemática de NPM-ALK veja-se figura 1 de Duyster, *et al.*, *Oncogene* (2001), 20:5623-5637.

O termo "cancros associados a NPM-ALK" refere-se a cancros em que a proteína de fusão NPM-ALK é expressa, tal como ALCL e linfomas difusos de célula B grande.

Os termos "c-kit" ou "c-kit cinase" referem-se a uma proteína recetora de membrana de tirosina cinase, que é preferivelmente ativada após ligação do Fator de Célula Estaminal (SCF) ao seu domínio extracelular (Yarden, *et al.*, 1987; Qiu, *et al.*, 1988). A inteira extensão de sequência de aminoácido de uma c-kit cinase, preferivelmente, é como foi estabelecido por Yarden, *et al.*, 1987, *EMBO J.*, 11:3341-3351; e por Qiu, *et al.*, 1988, *EMBO J.*, 7:1003-1011. As versões mutantes da c-kit cinase são abrangidas pelo termo "c-kit" ou "c-kit cinase" e incluem aquelas que se enquadram dentro de duas classes: (1) aquelas que apresentam uma única substituição de aminoácido no codão 816 da c-kit cinase humana, ou sua posição equivalente em outras espécies (Ma, *et al.*, 1999, *J. Invest Dermatol.*, 112:165-170), e (2) aquelas que apresentam mutações que envolvem a hélice z justamembrana da proteína (Ma, *et al.*, 1999, *J. Biol. Chem.*, 274:13399-13402).

Como é usado no presente documento, "Bcr-Abl" é uma proteína de fusão que resulta da translocação de sequências de genes da proteína tirosina cinase c-ABL no cromossoma 9

em sequências de BCR no cromossoma 22 o que produz o cromossoma Philadelphia. Uma representação esquemática de BCR humano, ABL e Bcr-Abl pode ser vista na Figura 1 de pedido de patente US número de série 10/193.651, depositado em 9 de Julho de 2002. Dependendo do ponto de quebra no gene BCR, as proteínas de fusão de Bcr-Abl podem variar em tamanho de 185-230 kDa, mas precisam conter pelo menos o domínio OLI de BCR e o domínio TK de ABL para transformar a atividade. Os produtos de gene mais comuns Bcr-Abl encontrado em seres humanos são P230 Bcr-Abl, P210 Bcr-Abl e P190 Bcr-Abl. P210 Bcr-Abl é característico de LMC e P190 Bcr-Abl é característico de LLA.

FLT3 cinase é um recetor de tirosina cinase envolvido na regulação e estimulação de proliferação celular (veja-se Gilliland, *et al.*, *Blood* (2002), 100:1532-42). A FLT3 cinase tem cinco domínios do tipo imunoglobulina na sua região extracelular, bem como uma região de inserção de 75-100 aminoácidos no meio do seu domínio citoplasmático. A FLT3 cinase é ativada mediante a ligação do ligando de FLT3 que causa a dimerização do recetor. A dimerização de a FLT3 cinase pelo ligando de FLT3 ativa a atividade de cinase intracelular bem como uma cascata de substratos a jusante incluindo Stat5, Ras, fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K), PLCD, Erk2, Akt, MAPK, SHC, SHP2 e SHIP (veja-se Rosnet, *et al.*, *Acta Haematol.* (1996), 95: 218; Hayakawa, *et al.*, *Oncogene* (2000), 19:624; Mizuki, *et al.*, *Blood* (2000), 96:3907 e Gilliland, *et al.*, *Curr. Opin. Hematol.* (2002), 9: 274-81). Ambos os ligandos de FLT3 ligados a membrana e solúveis ligam-se, dimerizam-se, e subsequentemente ativam a FLT3 cinase.

Células normais que expressam FLT3 cinase incluem células hematopoiéticas imaturas, tipicamente CD34+ células, placenta, gónadas e cérebro (veja-se Rosnet, *et*

al., Blood (1993), 82:1110-19; Small, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1994), 91:459-63 e Rosnet, *et al.*, Leukemia (1996), 10:238-48). No entanto, a estimulação eficaz de proliferação via FLT3 cinase tipicamente requer outros fatores de crescimento hematopoiéticos ou interleucinas. FLT3 cinase também desempenha um papel crítico na função imune através da sua regulação de proliferação e diferenciação de células dendríticas (veja-se McKenna, *et al.*, Blood (2000), 95:3489-497).

Numerosas malignidades hematológicas expressam FLT3 cinase, a mais proeminente das quais é LMA (veja-se Yokota, *et al.*, Leukemia (1997), 11:1605-09). Outras malignidades que expressam FLT3 incluem leucemias linfoblásticas agudas de células precursoras B, leucemias mielodisplásicas, leucemias linfoblásticas agudas de célula T, e leucemias mielógenas crônicas (veja-se Rasko, *et al.*, Leukemia (1995), 9:2058-66).

Mutações de FLT3 cinase associadas a malignidades hematológicas são mutações de ativação. Em outras palavras, a FLT3 cinase é constitutivamente ativada sem a necessidade de ligação e dimerização pelo ligando de FLT3, e portanto estimula a célula a crescer continuamente. Dois tipos de ativação de mutações foram identificados: duplicações internas em tandem (ITDs) e mutação de ponto na ativação de *loop* do domínio de cinase. Como é usado no presente documento, o termo "cinase de FLT3" refere-se a ambas cinases de FLT3 do tipo selvagem e cinases de FLT3 mutantes, tais como cinases de FLT3 que têm mutações de ativação.

Os compostos proporcionados no presente documento são úteis no tratamento de condições caracterizadas por atividade de FLT3 inapropriada, tal como distúrbios

proliferativos. A atividade de FLT3 inapropriada inclui, mas não está limitada a, atividade de FLT3 aumentada que resulta de expressão de FLT3 aumentada ou de novo em células, expressão ou atividade de FLT3 aumentada e mutações de FLT3 que resultam em ativação constitutiva. A existência de ligando de FLT3 inapropriado ou anormal e níveis ou atividade de FLT3 pode ser determinada usando métodos bem conhecidos na especialidade. Por exemplo, níveis de FLT3 anormalmente altos podem ser determinados usando comercialmente kits de ELISA disponíveis. Os níveis de FLT3 podem também ser determinados usando análise citométrica de fluxo, análise imunocitoquímica e técnicas de hibridação *in situ*.

"Recetor de fator de crescimento epidérmico" ou "EGFR", como é usado no presente documento, significa qualquer proteína, péptido, ou polipéptido de recetor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) que tem atividade de EGFR ou família de EGFR (por exemplo, HER1, HER2, HER3 e/ou HER4), tal como codificado por N° de Acesso de Genbank de EGFR mostrados no Quadro I de Pedido de Patente US N° 10/923.354, depositado em 20 de Agosto de 2004, ou qualquer outro transcrito de EGFR derivado de um gene de EGFR e/ou gerado por translocação de EGFR. O termo "EGFR" também significa que inclui outra proteína, péptido, ou polipéptido de EGFR derivado de isoformas de EGFR (por exemplo, HER1, HER2, HER3 e/ou HER4), genes mutantes de EGFR, variantes *splice* de genes de EGFR, e polimorfismos de gene de EGFR.

Como é usado no presente documento, um "distúrbio proliferativo" ou um "distúrbio hiperproliferativo" e outros termos equivalentes, significa uma doença ou condição médica que envolve o crescimento patológico de células. Os distúrbios proliferativos incluem, cancro,

proliferação de células do músculo liso, esclerose sistémica, cirrose do fígado, síndrome de aflição respiratória adulta, cardiomiopatia idiopática, lúpus eritematoso, retinopatia, por exemplo, retinopatia diabética ou outros tipos de retinopatia, hiperplasia cardíaca, distúrbios associados ao sistema reprodutor, tais como, hiperplasia prostática benigna e cistos ovarianos, fibrose pulmonar, endometriose, fibromatose, harmatomas, linfangiomatose, sarcoidose, tumores desmoides.

A proliferação de células do músculo liso inclui a hiperproliferação de células na vasculatura, por exemplo, hiperplasia de células do músculo liso da íntima, restenose e oclusão vascular, particularmente, estenose seguinte a danos vasculares mediados biológica ou mecanicamente, por exemplo, danos vasculares associados a angioplastia. Além disso, a hiperplasia de células do músculo liso da íntima pode incluir hiperplasia no músculo liso diferente da vasculatura, por exemplo, bloqueio do ducto da bile, nas vias aéreas bronquiais do pulmão em pacientes com asma, nos rins de pacientes com fibrose intersticial renal e similares.

Os distúrbios proliferativos não cancerosos também incluem a hiperproliferação de células na pele, tal como, psoríase e suas variadas formas clínicas, síndrome de Reiter, pitiríase vermelha do pilar e variantes hiperproliferativas de distúrbios de ceratinização (por exemplo, ceratose actínica, ceratose senil), escleroderma e similares.

Numa forma de realização preferida, o distúrbio proliferativo é cancro. Os tipos de cancro que podem ser tratados ou prevenidos pelos métodos da presente invenção incluem, sem que sejam a isso limitados, os sarcomas e

carcinomas humanos, por exemplo, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon, cancro pancreático, cancro de mama, cancro ovariano, cancro de próstata, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma de glândula sudorípara, carcinoma de glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma de ducto de bile, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cancro cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmão, carcinoma de célula pequena de pulmão, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodentroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por exemplo, leucemia linfocítica aguda e leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica e eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) e leucemia linfocítica crónica); e policitemia vera, linfoma (doença de Hodgkin e doença diferente da doença de Hodgkin), mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom e doença da cadeia pesada.

Outros exemplos de leucemias incluem leucemias agudas e/ou crónicas, por exemplo, leucemia linfocítica (conforme exemplificada pela linha celular p388 (murino)), leucemia linfocítica granular grande e leucemia linfoblástica; leucemias da célula T, por exemplo, leucemia da célula T (conforme exemplificado pelas linhas celulares CEM, Jurkat

e HSB-2 (aguda), YAC-1 (murino)), leucemia linfocítica T e leucemia linfoblástica T; leucemia da célula B (por exemplo, conforme exemplificado pela linha celular SB (aguda)) e leucemia linfocítica B; leucemias de células mistas, por exemplo, leucemia de células B e T e leucemia linfocítica B e T; leucemias mieloides, por exemplo, leucemia granulocítica, leucemia mielocítica (por exemplo, conforme exemplificado pela linha celular HL-60 (promielocítica)) e leucemia mielógena (por exemplo, conforme exemplificado pela linha celular K562 (crónica)); leucemia neutrofílica; leucemia eosinofílica; leucemia monocítica (por exemplo, conforme exemplificado pela linha celular THP-1 (aguda)); leucemia mielomonocítica; leucemia mielóide do tipo Naegeli; e leucemia não linfocítica. Outros exemplos de leucemia são descritos no Capítulo 60 da publicação "The Chemotherapy Sourcebook", Editores Michael C. Perry, Williams & Williams (1992) e Secção 36 da publicação "Holland Frie Cancer Medicine", 5ª. Edição, Editores, Bast, et al., B.C. Decker Inc. (2000).

Numa forma de realização, acredita-se que o método revelado seja particularmente eficaz no tratamento de um indivíduo com tumores não sólidos, tal como, mieloma múltiplo. Em outra forma de realização, acredita-se que o método revelado seja particularmente eficaz contra a leucemia T (por exemplo, conforme exemplificado pelas linhas celulares Jurkat e CEM); leucemia B (por exemplo, conforme exemplificado pela linha de células SB); leucemia promielocítica (por exemplo, conforme exemplificado pela linha de células HL-60); sarcoma uterino (por exemplo, conforme exemplificado pela linha de células MES-AS); leucemia monocítica (por exemplo, conforme exemplificado pela linha de células THP-1 (aguda)); e linfoma (por exemplo, conforme exemplificado pela linha de células U937).

Numa forma de realização, acredita-se que o método revelado seja particularmente eficaz no tratamento de um indivíduo com linfoma não-Hodgkin (LNH). Linfomas são geralmente classificados como doença de Hodgkin (DH) ou linfomas não-Hodgkin (LNH). LNH difere de DH pela ausência de células de Reed-Sternberg. O curso de LNH é menos previsível que DH e é mais provável que se espalhe a áreas além dos nódulos linfáticos. LNH pode ser dividido ainda em LNH de célula B e LNH de célula T, cada um dos quais pode ser categorizado ainda numa variedade de subtipos diferentes. Por exemplo, LNH de célula B inclui linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma difuso de grande célula B, linfoma de célula B de zona marginal nodal, neoplasmas de células plasmáticas, linfoma linfocítico pequeno/leucemia linfocítica crónica, linfoma de célula do manto, extralinfoma de célula B de zona marginal nodal e linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenstrom. LNH de célula T inclui linfoma anaplásico de grande célula, leucemia/linfoma linfoblástico de precursor de célula T, linfoma de célula T periférico não específico, leucemia/linfoma linfoblástico agudo, linfoma de célula T angioimunoblástico e micose fungoide.

Sem querer estar vinculado por qualquer teoria, acredita-se que os compostos da invenção são úteis para tratar LNH, incluindo LNH de célula B e célula T, porque Hsp90 é regulado positivamente em muitos LNH. Em particular, num exame de 412 casos de LNH em LNH de célula B, descobriu-se que a Hsp90 é moderadamente a fortemente sobre-expressa em todos os casos de linfoma de Burkitt (5/5, 100 %), e num subconjunto de linfoma folicular (17/28, 61 %), linfoma difuso de grande célula B (27/46, 59 %), linfoma de célula B de zona marginal nodal (6/16, 38 %), neoplasmas de células plasmáticas (14/39, 36 %), linfoma linfocítico pequeno/ leucemia linfocítica crónica

(3/9, 33 %), linfoma de célula do manto (12/38, 32 %) e linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenstrom (3/10, 30 %). Além disso, em LNH de célula T, a Hsp90 descobriu-se que é moderadamente to fortemente sobre-expresso num subconjunto de linfoma anaplásico de grande célula (14/24, 58 %), leucemia/linfoma linfoblástico de precursor de célula T (20/65, 31 %), linfoma de célula T periférico não específico (8/43, 23 %) e linfoma de célula T angioimunoblástico (2/17, 12 %). (Veja-se Valbuena, et al., *Modern Pathology* (2005), 18:1343-1349).

Alguns dos métodos revelados podem ser particularmente eficazes no tratamento de indivíduos cujo cancro se tornou "resistente a múltiplos fármacos". Um cancro que inicialmente respondia a um fármaco anti-cancro se torna resistente ao fármaco anti-cancro, quando o fármaco anti-cancro não é mais eficaz no tratamento do indivíduo com cancro. Por exemplo, muitos tumores irão, inicialmente, responder ao tratamento com um fármaco anti-cancro mediante redução do tamanho ou mesmo se dirigindo para remissão, apenas para desenvolver resistência ao fármaco. Os tumores resistentes ao fármaco são caracterizados pelo ressurgimento do seu crescimento e/ou reaparecimento, após terem parecido caminhar para remissão, apesar da administração de doses aumentadas do fármaco anti-cancro. Os tipos de cancro que desenvolveram resistência a duas ou mais fármacos anti-cancro são ditos como sendo "resistentes a múltiplos fármacos". Por exemplo, é comum para tipos de cancro se tornarem resistentes a três ou mais agentes anti-cancro, até mesmo cinco ou mais agentes anti-cancro e, algumas vezes, dez ou mais agentes anti-cancro.

Como é usado no presente documento, o termo "cancro associado à c-kit", refere-se a um cancro que apresenta uma excessiva expressão e/ou ativação da c-kit. Os tipos de

cancro associados à c-kit incluem as leucemias, os tumores de mastócitos, cancro de pulmão de célula pequena, cancro testicular, alguns tipos de cancro do trato gastrintestinal e do sistema nervoso central. Além disso, a c-kit tem sido atribuída ao desempenho de um importante papel na carcinogénese do trato genital feminino (Inoue, *et al.*, 1994, *Cancer Res.*, 54(11):3049-3053), de sarcomas de origem neuroectodermal (Ricotti, *et al.*, 1998, *Blood*, 91:2291-2405), e da neoplasia da célula de Schwann associada à neurofibromatose (Ryan, *et al.*, 1994, *J. Neuro. Res.*, 37:415-432).

Numa forma de realização, os compostos da invenção são agentes de direcionamento vascular. Num aspeto, os compostos da invenção são eficazes para bloquear, ocluir, ou de outro modo interromper o fluxo de sangue em "neovasculatura". Num aspeto, a invenção proporciona um novo tratamento para doenças que envolvem o crescimento de novos vasos sanguíneos ("neovasculatura"), incluindo, mas não são limitadas a: cancro; doenças infecciosas; distúrbios autoimune; tumores benignos, por exemplo, hemangiomas, neuromas acústicas, neurofibromas, tracomas, e granulomas piogénicas; placas arteroscleróticas; doenças angiogénicas oculares, por exemplo, retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, degeneração macular, rejeição a enxerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeose, retinoblastoma, síndrome de vítreo hiperplásico persistente, neovascularização coroidal, uveíte e Pterigia (crescimento anormal do vaso sanguíneo) do olho; artrite reumatoide; psoríase; verrugas; dermatite alérgica; doença bolhosa; sarcoma de Karposi; cicatrização de feridas retardada; endometriose; sangramento uterino; cistos do ovário; hiperestimulação do ovário; vasculogénese; granulações; cicatrizes hipertróficas (queloides); fraturas por não-união; escleroderma; tracoma; adesões vasculares;

malformação vascular; síndrome de DiGeorge; THH; arteriopatia de transplante; reestenose; obesidade; angiogénese miocárdica; colaterais coronárias; colaterais cerebrais; malformações arteriovenosas; angiogénese de membro isquémico; hipertensão pulmonar primária; asma; pólipos nasais; doença inflamatória do intestino; doença periodontal; ascites; adesões peritoneais; Síndrome de Osler-Webber; neovascularização de placa; telangiectasia; articulações hemofílicas; sinovite; osteomielite; formação de osteófito; angiofibroma; displasia fibromuscular; granulação de feridas; doença de Crohn; e aterosclerose.

Direcionamento vascular pode ser demonstrado por qualquer método conhecido aos peritos na especialidade, tal como o método descrito no presente documento nos Exemplos E e F.

Como é usado no presente documento, o termo "angiogénese" refere-se a um processo fundamental de geração de novos vasos sanguíneos em tecidos ou órgãos. A angiogénese está envolvida com ou associada a muitas doenças ou condições, incluindo, mas não são limitadas a: cancro; doença ocular neovascular; degeneração macular relacionada com a idade; retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade; rejeição a enxerto de córnea; glaucoma neovascular; fibroplasias retrolentais; queratoconjuntivite epidémica; deficiência de Vitamina A; utilização excessiva de lentes de contacto; queratite atópica; queratite límbica superior; queratite de pterígio seca; síndrome de Sjögren; acne rosácea; verrugas; eczema; filectenulose; sífilis; infeções por Mycobacteria; degeneração de lípidos; queimaduras químicas; úlceras bacterianas; úlceras fúngicas; infeções por Herpes simples; infeções por Herpes zoster; infeções por protozoários; sarcoma de Kaposi; úlcera de Mooren; degeneração marginal

de Terrien; queratólise marginal; artrite reumatoide; lúpus sistémico; poliarterite; trauma; sarcoidose de Wegener; esclerite; doença de Stevens-Johnson; penfigoide; queratotomia radial; rejeição a enxerto da córnea; retinopatia diabética; degeneração macular; anemia falciforme; sarcoide; sífilis; pseudoxanthoma elasticum; doença de Paget; oclusão de veia; oclusão de artéria; doença obstrutiva da carótida; uveíte/vitrite crónica; infeções micobacterianas; doença de Lyme; eritematose de lúpus sistémico; retinopatia de prematuridade; doença de Eales; doença de Behcet; infeções que causam uma retinite ou coroidite; histoplasmose ocular presumida; doença de Best; miopia; fossetas óticas; doença de Stargardt; uveíte intermediária; descolamento crónico de retina; síndromes de hiperviscosidade; toxoplasmose; trauma e complicações pós-laser; doenças associadas a rubeose (neovascularização do ângulo); doenças causadas pela proliferação anormal de fibrovascular ou tecido fibroso incluindo todas as formas de vitreoretinopatia proliferativa; artrite reumatoide; osteoartrite; colite ulcerativa; doença de Crohn; Bartonelose; aterosclerose; Doença de Osler-Weber-Rendu; telangiectasia hemorrágica hereditária; hemangiomatose pulmonar; pré-eclampsia; endometriose; fibrose do fígado e do rim; anormalidades do desenvolvimento (organogénese); desclolorações de pele (por exemplo, hemangioma, nevus flammeus ou nevus simplex); cicatrização de feridas; cicatrizes hipertróficas, isto é, queloides; granulação de feridas; adesões vasculares; doença da arranhadura do gato (Rochele ninalia quintosa); úlceras (*Helicobacter pilori*); queratoconjuntivite; gengivite; doença periodontal; epulis; hepatite; tonsilite; obesidade; rinite; laringite; traqueíte; bronquite; bronquiolite; pneumonia; fibrose pulmonar intersticial; neurodermite; tiroidite; aumento da tireoide; endometriose; glomerulonefrite; gastrite; destruição de cartilagem e osso inflamatório; doença

tromboembólica; e doença de Buerger.

O termo "infecção" é usado no presente documento no seu sentido mais amplo e refere-se a qualquer infecção, por exemplo, uma infecção viral ou uma causada por um microorganismo: uma infecção bacteriana, infecção fúngica ou infecção parasítica (por exemplo, protozoário, amoébia, ou helmíntica). Exemplos de tais infecções podem ser encontrados num número de textos bem conhecidos tais como "Medical Microbiology" (Greenwood, D., Slack, R., Peutherer, J., Churchill Livingstone Press, 2002); "Mims' Pathogenesis of infectious Disease" (Mims, C., Nash, A., Stefen, J., Academic Press, 2000); "Fields" Virology. (Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M., Lippincott Williams e Wilkins, 2001); e "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26ª Edição, J. P. Sanford et al. (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

"Infecções bacterianas" incluem, mas não são limitadas a, infecções causadas por bactérias Gram positivas incluindo *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacteria difteriae*, *Enterococcus* (*Streptococcus D*), *Listeria monocytogenes*, infecções pneumocócicas (*Streptococcus pneumoniae*), infecções estafilocócicas e infecções estreptocócicas; bactérias Gram negativas incluindo infecções por *Bacteroides*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Campilobacter*, *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC/*E. coli* 0157: H7), *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC), *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholera* e *Yersinia*;

bactérias ácido resistentes incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracelulare*, *Myobacterium johnei*, *Mycobacterium leprae*, bactérias atípicas, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Spirochetes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorffii* e *Leptospira icterohemorrhagiae*; ou outras bactérias miscelânea, incluindo *Actinomyces* e *Nocardia*.

O termo "fungo" ou "fúngico" refere-se a um grupo distinto de organismos eucarióticos formadores de esporos com nutrição absorptiva e que não possuem clorofila. Inclui cogumelos, mofos, e leveduras.

"Infeções fúngicas" incluem, mas não são limitadas a, infecções causadas por *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Blastomyces dermatiditis*, *Candida albicans*, *Candida dubliensis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Mucorspp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pityrosporum ovale*, *Pneumocystis carinii*, *Sporothrix schenkii*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichosporon beigelii*, *Rhodotorula spp.*, *Brettanomyces clausenii*, *Brettanomyces custerii*, *Brettanomyces anomalous*, *Brettanomyces naardenensis*, *Candida himilis*, *Candida intermedia*, *Candida saki*, *Candida solani*, *Candida versatilis*, *Candida bechii*, *Candida famata*, *Candida lipolitica*, *Candida stellata*, *Candida vini*, *Debaromyces hansenii*, *Dekkera intermedia*, *Dekkera bruxellensis*, *Geotrichium sandidum*, *Hansenula fabiani*, *Hanseniaspora uvarum*, *Hansenula anomala*, *Hanseniaspora guillermondii*, *Hanseniaspora vinae*, *Kluyveromyces lactis*, *Kloekera*

apiculata, *Kluveromyces marxianus*, *Kluyveromyces fragiis*, *Metschikowia pulcherrima*, *Pichia guilliermodii*, *Pichia orientalis*, *Pichia fermentans*, *Pichia membranefaciens*, *Rhodotorula Saccharomyces bayanus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces dairiensis*, *Saccharomyces exigus*, *Saccharomyces uinsporus*, *Saccharomyces uvarum*, *Saccharomyces oleaginosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomycodies ludwigii*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Torulaspora delbrueckii*, *Torulopsis stellata*, *Zygoaccharomyces bailli* e *Zygosaccharomyces rouxii*.

“Infeções parasíticas” incluem, mas não são limitadas a, infeções causadas por *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Plasmodia*, *Theileria*, *Acanthamoeba*, *Anaplasma*, *Giardia*, *Trichomonas*, *Trypanosoma*, *Coccidia* e *Babesia*.

Por exemplo, infeções parasíticas incluem aquelas causadas por *Trypanosoma cruzi*, *Eimeria tenella*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Cryptosporidium parvum*, *Naegleria fowleri*, *Entamoeba histolytica*, *Balamutia mandrillaris*, *Entameoba histolytica*, *Schistostoma mansoni*, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. berghei*, *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. tropics*, *L. major*, *L. minor*, *L. aetiopica*, *L. Biana braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) peruviana*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. brucei gambiense*, *Giardia intestinalis*, *G. lambda*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Pneumocystis carinii*, *Acanthamoeba castellani*, *A. culbertsoni*, *A. poliphaga*, *A. healyi*, (*A. astronyxis*), *A. hatchetti*, *A. rhysodes*, e *Trichinella spiralis*.

Como é usado no presente documento, o termo “infeção viral” refere-se a qualquer estágio de uma infeção viral,

incluindo fase de incubação, latente ou fase dormente, fase aguda, e desenvolvimento e manutenção de imunidade a um vírus. Conseqüentemente, o termo "tratamento" pretende incluir aspectos de geração ou restauração da imunidade do sistema imune do paciente, bem como aspectos de supressão ou inibição de replicação viral.

Infeções virais incluem, mas não são limitadas a aquelas causadas por Adenovírus, vírus da febre de Lassa (Arenavírus), Astrovírus, Hantavírus, vírus da febre do vale de Rift (Phlebovírus), Calicivírus, vírus Ebola, Vírus Marburg, vírus da encefalite japonesa, vírus da Dengue, vírus da febre amarela, vírus da Hepatite C, vírus da Hepatite G, vírus da Hepatite B, vírus da Hepatite D, vírus da Herpes simples 1, vírus da Herpes simples 2, Citomegalovírus, vírus Epstein Barr, vírus da Varicela Zoster, Herpesvírus Humano 7, Herpesvírus Humano 8, vírus Influenza, vírus Parainfluenza, vírus da Rubéola, vírus da Papeira, Morbillivírus, vírus do Sarampo, vírus Sincicial Respiratório, Papilomavírus, vírus JC (Poliomavírus), vírus BK (Poliomavírus), Parvovírus, vírus Coxsackie (A e B), vírus da Hepatite A, Poliovírus, Rinovírus, Reovírus, Vírus da Raiva (Lissavírus), vírus da Imunodeficiência Humana 1 e 2, vírus da Leucemia de célula T Humana.

Exemplos de infecções virais incluem doença respiratória aguda por Adenovírus, febre de Lassa, enterite por Astrovírus, síndrome pulmonar por Hantavírus, febre do vale de Rift, vírus da Hepatite E, diarreia, febre hemorrágica de Ebola, febre hemorrágica de Marburg, encefalite japonesa, febre da Dengue, febre Amarela, Hepatite C, Hepatite G, Hepatite B, Hepatite D, feridas por frio, feridas genitais, infecção por Citomegalovírus, Mononucleose, varicela, zona, infecção por Herpesvírus Humano 7, Sarcoma de Kaposi, Influenza, Bronquillite,

sarampo alemão, Papeira, Sarampo (rubéola), Bronquillite, Papilomas (Verrugas), cancro do colo do útero, leucoencefalopatia multifocal progressiva, doença do rim, Eritema infeccioso, miocardite viral, meningite, entertite, Hepatite, Poliomielite, resfriado, diarreia, Raiva, SIDA e Leucemia.

Topoisomerasas de ADN são enzimas presentes em todas as células que catalisam alterações topológicas em ADN. Topoisomerase II ("topo II") desempenha papéis importantes em replicação de ADN, segregação de cromossoma e a manutenção do suporte nuclear em células eucarióticas. A enzima age por meio da criação de quebras no ADN, deste modo permitindo que as cadeias de ADN se desenredem e separem. Devido aos papéis importantes da enzima nas células em divisão, a enzima é um altamente alvo atrativo para agentes quimioterápicos, especialmente em cancros humanos. A capacidade dos compostos de inibir a topo II pode ser determinada por qualquer método conhecido na especialidade, tal como no Exemplo K.

O recetor de glucocorticoide é um membro da família de recetor nuclear de hormona esteroide que inclui recetores de glucocorticoides (RG), recetores de androgénio (RA), recetores de mineralocorticoides (RM), recetores de estrogénio (RE) e recetores de progesterona (RP). Recetores de glucocorticoides ligam-se a glucocorticoides tais como cortisol, corticosterona e cortisona.

"Imunossupressão" refere-se à disfunção de qualquer componente do sistema imune que resulta em função imune diminuída. Esta disfunção pode ser medida por quaisquer meios convencionais incluindo ensaios de sangue completo de função de linfócito, deteção de proliferação de linfócito e avaliação da expressão de antigénios de superfície de

célula T. O ensaio de resposta de anticorpo primário (IgM) de célula sanguínea vermelha anti-ovelha (SRBC) (usualmente denominado como o ensaio de placa) é um método específico. Este e outros métodos são descritos em Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., e Rosenthal, G.J. (1992). "Risk Assessment em Immunotoxicology I: Sensitivity e Predictability de Immune Tests." *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200-210. Medir a resposta imune a um imunogénio dependente de célula T é outro ensaio particularmente útil (Dean, J.H., House, R.V., e Luster, M.I. (2001). "ImmuImmunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals." In *Principles and Methods of Toxicology: Fourth Edition* (A.W. Hayes, Ed.), pp. 1415-1450, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania). Numa forma de realização, uma diminuição na expressão de recetores de glucocorticoides em PBMCs indica disfunção de função imune. Um paciente em necessidade de imunossupressão está dentro do julgamento de um médico, e pode incluir pacientes com distúrbios imunes ou inflamatórios. Numa forma de realização, pacientes que passaram ou passarão por um transplante de órgão, tecido, medula óssea, ou célula estaminal estão em necessidade de imunossupressão para prevenir inflamação e/ou rejeição do órgão ou tecido transplantado.

Os compostos desta invenção podem ser usados para tratar indivíduos com distúrbios imunes. Como é usado no presente documento, o termo "distúrbio imune", e termos similares, significam uma doença, distúrbio ou condição causada pelo sistema imune de um animal, incluindo distúrbios autoimunes. Distúrbios imunes incluem aquelas doenças, distúrbios ou condições que têm um componente imune e aquelas que são mediadas substancialmente ou inteiramente pelo sistema imune. Distúrbios autoimunes são aqueles em que o sistema imune do próprio animal ataca por

engano a si mesmo, deste modo tendo como alvo as células, tecidos e/ou órgãos do corpo do próprio animal. Por exemplo, a reação autoimune é direcionada contra o sistema nervoso em esclerose múltipla e o intestino em doença de Crohn. Em outros distúrbios autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistémico (lúpus), os tecidos e órgãos afetados podem variar entre indivíduos com a mesma doença. Uma pessoa com lúpus pode ter pele e articulações afetados, ao passo que outro pode ter pele, rim e pulmões afetados. Em último caso, dano a certos tecidos pelo sistema imune pode ser permanente, como com destruição de células que produzem insulina do pâncreas em diabetes mellitus do Tipo 1. Distúrbios autoimunes específicos que podem ser melhorados usando os compostos e métodos desta invenção incluem sem limitação, distúrbios autoimunes do sistema nervoso (por exemplo, esclerose múltipla, miastenia grave, neuropatias autoimunes, tais como Guillain-Barré, e uveíte autoimune); distúrbios autoimunes do sangue (por exemplo, anemia hemolítica autoimune, anemia perniciosa e trombocitopenia autoimune); distúrbios autoimunes dos vasos sanguíneos (por exemplo, arterite temporal, síndrome anti-fosfolípido, vasculites tais como granulomatose de Wegener e doença de Behcet); distúrbios autoimunes da pele (por exemplo, psoríase, dermatite herpetiforme, pênfigo vulgar e vitiligo); distúrbios autoimunes do sistema gastrointestinal (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa, cirrose biliar primária e hepatite autoimune); distúrbios autoimunes das glândulas endócrinas (por exemplo, diabetes mellitus mediada por sistema imune ou do Tipo 1, doença de Grave, tiroidite de Hashimoto, orquite e ooforite autoimune, e distúrbio autoimune da glândula adrenal); e distúrbios autoimunes de múltiplos órgãos incluindo doenças do tecido conectivo e sistema músculo-esquelético (por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, escleroderma, polimiosite,

dermatomiosite, espondiloartropatias tais como espondilite anquilosante e síndrome de Sjögren). Além disso, outras doenças mediadas pelo sistema imune, tais como doença do hospedeiro versus enxerto e distúrbios alérgicos, estão também incluídos na definição de distúrbios imunes no presente documento. Devido a que um número de distúrbios imunes é causado por inflamação, existe alguma sobreposição entre distúrbios que são considerados distúrbios imunes e distúrbios inflamatórios. Para o propósito desta invenção, no caso de tal distúrbio sobreposto, pode ser considerado um distúrbio imune ou um distúrbio inflamatório. "Tratamento de um distúrbio imune" no presente documento refere-se a administrar um composto representado por qualquer das fórmulas reveladas no presente documento a um indivíduo, que tem um distúrbio imune, um sintoma de tal doença ou uma predisposição a tal doença, com o propósito de curar, aliviar, alterar, afetar, ou prevenir o distúrbio autoimune, o sintoma do mesmo, ou a predisposição ao mesmo.

Como é usado no presente documento, o termo "distúrbio alérgico" significa uma doença, condição ou distúrbio associado a uma resposta alérgica contra normalmente substâncias inócuas. Estas substâncias podem ser encontradas no ambiente, tal como poluentes do ar em ambientes interiores e aeroalergénios, ou podem ser não ambientais, tais como aqueles que causam alergias alimentares ou dermatológicas. Os alergénios podem entrar no corpo através de um número de vias, incluindo por inalação, ingestão, contacto com a pele ou injeção (incluindo por ferroadada de inseto). Muitos distúrbios alérgicos são ligados a atopia, uma predisposição a gerar o anticorpo alérgico IgE. Porque IgE é capaz de sensibilizar mastócitos em qualquer parte no corpo, indivíduos atópicos com frequência expressam a doença em mais de um órgão. Para o propósito desta invenção, distúrbios alérgicos incluem

qualquer hipersensibilidade que ocorre após a reexposição ao alergénio sensibilizante, que por sua vez causa a libertação de mediadores inflamatórios. Distúrbios alérgicos incluem sem limitação, rinite alérgica (por exemplo, febre do feno), sinusite, rinosinusite, crónica ou recorrente otite media, reações a fármacos, reações a ferroadas de inseto, reações a latex, conjuntivite, urticaria, anafilaxia e reações anafiláticas, dermatite atópica, asma e alergias alimentares.

Como é usado no presente documento, o termo "asma" significa uma doença, distúrbio ou condição pulmonar caracterizada por obstrução reversível das vias aéreas, inflamação das vias aéreas, e resposta aumentada das vias aéreas a uma variedade de estímulos.

Os compostos representados por quaisquer das fórmulas reveladas no presente documento podem ser usados para prevenir ou tratar indivíduos com distúrbios inflamatórios. Como é usado no presente documento, um "distúrbio inflamatório" significa uma doença, distúrbio ou condição caracterizada por inflamação de tecido do corpo ou que tem um componente inflamatório. Estes incluem respostas inflamatórias locais e inflamação sistémica. Exemplos de tais distúrbios inflamatórios incluem: rejeição a transplante, incluindo rejeição a enxerto de pele; distúrbios inflamatórios crónicos das articulações, incluindo artrite, artrite reumatoide, osteoartrite e doenças ósseas associadas a reabsorção óssea aumentada; doenças inflamatórias do intestino tais como ileíte, colite ulcerativa, síndrome de Barrett e doença de Crohn; distúrbios inflamatórios do pulmão tais como asma, síndrome da dificuldade respiratória do adulto e doença obstrutiva das vias aéreas crónica; distúrbios inflamatórios do olho incluindo distrofia da córnea, tracoma, oncocerciasse,

uveíte, endooftalmite e oftalmite simpática; distúrbios inflamatórios crónicos das gengivas, incluindo gengivite e periodontite; tuberculose; lepra; doenças inflamatórias do rim incluindo complicações urémicas, glomerulonefrite e nefrose; distúrbios inflamatórios da pele incluindo esclerodermatite, psoríase e eczema; doenças inflamatórias do sistema nervoso central, incluindo doenças desmielinizantes crónicas do sistema nervoso, esclerose múltipla, neurodegeneração relacionada com a SIDA e doença de Alzheimer, meningite infecciosa, encefalomielite, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e encefalite viral ou autoimune; distúrbios autoimunes, vasculite do complexo imune, lúpus sistémico e eritematoses; lúpus sistémico eritematoso sistémico (LES); e doenças inflamatórias do coração tais como cardiomiopatia, doença cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerose; bem como várias outras doenças com componentes inflamatórios significativos, incluindo pré-eclampsia; insuficiência hepática crónica, traumatismo da espinha dorsal e cerebral. Pode haver também uma inflamação sistémica do corpo, exemplificada por choque por Gram positiva ou Gram negativa, choque hemorrágico ou anafilático, ou choque induzido por quimioterapia contra cancro em resposta a citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, choque associado a citocinas pró-inflamatórias. Tal choque pode ser induzido, por exemplo, por um agente quimioterápico usado em quimioterapia contra cancro. "Tratamento de um distúrbio inflamatório" no presente documento refere-se a administrar um composto ou uma composição da invenção a um indivíduo que tem um distúrbio inflamatório, um sintoma de tal distúrbio ou uma predisposição a tal distúrbio, com o propósito de curar, aliviar, alterar, afetar, ou prevenir o distúrbio inflamatório, o sintoma do mesmo, ou a predisposição ao mesmo.

Como é usado no presente documento, o termo "sal farmacologicamente aceitável" é um sal formado a partir de, por exemplo, um grupo ácido e um grupo básico de um composto da invenção. Exemplos ilustrativos de sais incluem, sem que seja a isso limitado, os sais de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, gentissinato, fumarato, gliconato, glicaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, e pamoato (isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). O termo "sal farmacologicamente aceitável" também refere-se a um sal preparado a partir de um composto da invenção que tem um grupo funcional ácido, tal como, um grupo funcional de ácido carboxílico, e uma base inorgânica ou orgânica farmacologicamente aceitável. Bases adequadas incluem, sem que seja a isso limitado, hidróxidos de metais alcalinos, tais como, sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metais alcalino terrosos, tais como, cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, tais como, alumínio e zinco; amônia e aminas orgânicas, tais como, mono-, di- ou tri-alquilaminas substituídas por hidróxido; dicicloexilamina; tributil- amina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, ou tris-(2-hidroxi-aminas de alquilo de cadeia curta), tais como, mono-, bis-, ou tris-(2- hidroxietil) amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, ou tris-(hidroximetil)metilamina, N,N, -di-alquilo de cadeia curta-N-(hidroxi-alquilo de cadeia curta)-aminas, tais como, N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, ou tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glicamina; e aminoácidos, tais como, arginina, lisina, e similares. O termo "sal farmacologicamente aceitável" também refere-se a um sal preparado a partir de um composto da

invenção que tem um grupo funcional básico, tal como, um grupo funcional amino e um ácido inorgânico ou orgânico farmacêuticamente aceitável. Ácidos adequados incluem, sem que seja a isso limitado, sulfato de hidrogénio, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorídrico (HCl), brometo de hidrogénio (HBr), iodeto de hidrogénio (HI), ácido nítrico, bissulfeto de hidrogénio, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bi-tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glicónico, ácido glicarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutâmico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido benzenossulfónico e ácido p-toluenossulfónico.

Como é usado no presente documento, o termo "solvato farmacêuticamente aceitável" é um solvato formado a partir da associação de uma ou mais moléculas de solventes farmacêuticamente aceitáveis para um composto da invenção. O termo solvato inclui hidratos (por exemplo, semihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetraidrato e similares).

Um veículo farmacêuticamente aceitável pode conter ingredientes inertes que não inibem indevidamente a atividade biológica dos compostos. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis devem ser biocompatíveis, isto é, não tóxicos, não inflamatórios, não imunogénicos e desprovidos de outras reações indesejadas após a administração a um indivíduo. As técnicas padrões de formulação farmacêutica podem ser utilizadas, tais como, aquelas descritas na publicação "Remington's Pharmaceutical Sciences", *ibid.* Veículos farmacêuticos adequados para administração parentérica incluem, por exemplo, água esterilizada, solução salina fisiológica, solução salina bacteriostática (solução salina contendo cerca de 0,9 %

mg/ml de álcool benzílico), solução salina tamponada de fosfato, solução de Hank, lactato de Ringer e similares. Os métodos para encapsulamento de composições (como no caso de revestimento de gelatina dura ou ciclodextrano) são conhecidos na técnica (Baker, *et al.*, "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

Como é usado no presente documento, o termo "quantidade eficaz" refere-se a uma quantidade de um composto da presente invenção que é suficiente para reduzir ou melhorar a gravidade, duração, progressão ou início de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo, prevenir o avanço de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo, provocar a regressão de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo, prevenir a reincidência, desenvolvimento, início ou progressão de um sintoma associado a um distúrbio proliferativo ou intensificar ou melhorar o(s) efeito(s) profilático(s) ou terapêutico(s) de outra terapêutica. A quantidade exata do composto administrado a um indivíduo irá depender do modo de administração, do tipo e gravidade da doença ou condição e das características do indivíduo, tais como, estado geral de saúde, idade, sexo, peso corporal e tolerância aos fármacos. Também, haverá dependência do grau, gravidade e tipo de proliferação celular e do modo de administração. O perito na especialidade será capaz de determinar a apropriada dosagem, dependendo destes e de outros fatores. Quando co-administrado com outros agentes, por exemplo, quando co-administrado com um agente anti-cancro, uma "quantidade eficaz" do segundo agente irá depender do tipo de fármaco usada. Adequadas dosagens são conhecidas para agentes aprovados e podem ser ajustadas pelos peritos na especialidade de acordo com a condição do indivíduo, o tipo de condição(ões) que está(ao) a ser tratado(s) e da

quantidade de um composto da invenção que está a ser usada. Nos casos em que nenhuma quantidade é expressamente indicada deve ser suposta uma quantidade eficaz.

Exemplos não limitativos de uma quantidade eficaz de um composto da invenção são proporcionados a seguir. Numa forma de realização específica, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método de prevenção, tratamento, controlo ou melhoria de um distúrbio proliferativo, ou de um ou mais sintomas do mesmo, o referido método que compreende a administração a um indivíduo com tal necessidade, de uma dose de pelo menos 150 µg/kg, preferivelmente, pelo menos 250 µg/kg, pelo menos 500 µg/kg, pelo menos 1 mg/kg, pelo menos 5 mg/kg, pelo menos 10 mg/kg, pelo menos 25 mg/kg, pelo menos 50 mg/kg, pelo menos 75 mg/kg, pelo menos 100 mg/kg, pelo menos 125 mg/kg, pelo menos 150 mg/kg, ou pelo menos 200 mg/kg ou mais, de um ou mais compostos da invenção uma vez ao dia, preferivelmente, uma vez a cada 2 dias, uma vez a cada 3 dias, uma vez a cada 4 dias, uma vez a cada 5 dias, uma vez a cada 6 dias, uma vez a cada 7 dias, uma vez a cada 8 dias, uma vez a cada 10 dias, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, ou uma vez ao mês.

A dosagem de agentes quimioterápicos diferentes dos compostos da invenção, que foram ou que estão a ser presentemente usados para prevenir, tratar, administrar ou melhorar um distúrbio proliferativo, ou um ou mais sintomas do mesmo, pode ser usada em terapêuticas combinatórias da invenção. Preferivelmente, dosagens inferiores àquelas que foram ou que estão a ser presentemente usadas para prevenir, tratar, administrar ou melhorar um distúrbio proliferativo, ou um ou mais sintomas do mesmo, são usadas em terapêuticas combinatórias da invenção. As dosagens recomendadas de agentes presentemente usados para

prevenção, tratamento, controlo ou melhoria de um distúrbio proliferativo, ou de um ou mais sintomas do mesmo, podem ser obtidas de qualquer referência do estado da técnica, inclusive, sem que seja a isso limitado, de Hardman, et al., editores, 1996, Goodman & Gilman's, "The Pharmacological Basis of Basis of Therapeutics", 9^a. Edição, Mc-Graw-Hill, Nova Iorque; "Physician's Desk Reference" (PDR) 57^a Edição, 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

Como é usado no presente documento, os termos "tratar", "tratamento" e "tratando" referem-se à diminuição ou melhoria da progressão, gravidade e/ou duração de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo, ou da melhoria de um ou mais sintomas (preferivelmente, um ou mais sintomas discerníveis) de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo, resultante da administração de uma ou mais terapêuticas (por exemplo, um ou mais agentes terapêuticos, como um composto da invenção). Em formas de realização específicas, os termos "tratar", "tratamento" e "tratando" referem-se à melhoria de pelo menos um parâmetro físico mensurável de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo, tal como, crescimento de um tumor, não necessariamente discernível pelo paciente. Em outras formas de realização, os termos "tratar", "tratamento" e "tratando" referem-se à inibição da progressão de um distúrbio proliferativo, tanto fisicamente, através, por exemplo, de estabilização de um sintoma discernível, como fisiologicamente, através, por exemplo, da estabilização de um parâmetro físico, ou através de ambos. Em outras formas de realização, os termos "tratar", "tratamento" e "tratando" referem-se à diminuição ou estabilização do tamanho do tumor ou da contagem de células cancerosas.

Como é usado no presente documento, os termos "prevenir", "prevenção" e "prevenindo" referem-se à redução do risco de adquirir ou desenvolver um determinado distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo, ou a redução ou inibição de reincidência de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo. Numa forma de realização, um composto da invenção é administrado como uma medida preventiva a um paciente, preferivelmente, um ser humano, o qual apresenta uma predisposição genética a quaisquer dos distúrbios aqui descritos.

Como é usado no presente documento, os termos "agente terapêutico" e "agentes terapêuticos" referem-se a qualquer/quaisquer agente(s) que possa(m) ser usado(s) no tratamento, controlo ou melhoria de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo, ou de um ou mais sintomas do mesmo. Em certas formas de realização, o termo "agente terapêutico" refere-se a um composto da invenção. Em certas outras formas de realização, o termo "agente terapêutico" não se refere a um composto da invenção. Preferivelmente, um agente terapêutico é um agente que se sabe que é de utilidade ou que foi ou presentemente está a ser utilizado no tratamento, controlo, prevenção ou melhoria de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo, ou de um ou mais sintomas do mesmo.

Como é usado no presente documento, o termo "sinérgico" refere-se a uma combinação de um composto da invenção e outra terapêutica (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico), cuja combinação é mais eficaz que os efeitos aditivos das terapêuticas. Um efeito sinérgico de uma combinação de terapêuticas (por exemplo, uma combinação de agentes profiláticos ou

terapêuticos) permite a utilização de dosagens mais fracas de uma ou mais das terapêuticas e/ou a administração menos frequente das referidas terapêuticas a um indivíduo que apresenta um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo. A capacidade de utilizar dosagens mais baixas de uma terapêutica (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico) e/ou de administrar as referidas terapêuticas de modo menos frequente, reduz a toxicidade associada à administração das referida terapêutica a um indivíduo, sem reduzir a eficácia da referida terapêutica na prevenção, controlo ou tratamento de um distúrbio ou doença, por exemplo, um distúrbio proliferativo. Além disso, um efeito sinérgico pode resultar em eficácia melhorada de agentes na prevenção, gestão ou tratamento de uma doença ou distúrbio, por exemplo, um distúrbio proliferativo. Finalmente, um efeito sinérgico de uma combinação de terapêuticas (por exemplo, uma combinação de agentes profiláticos ou terapêuticos) pode evitar ou reduzir efeitos secundários adversos ou indesejados associados à utilização de cada terapêutica isoladamente.

Como é usado no presente documento, o termo "efeitos secundários" abrange os efeitos indesejados e adversos de uma terapêutica (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico). Os efeitos secundários são sempre indesejados, porém, os efeitos indesejados não são necessariamente adversos. Um efeito adverso de uma terapêutica (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico) pode ser prejudicial, inconfortável ou de risco. Os efeitos secundários incluem, sem que seja a isso limitado, febre, calafrios, letargia, toxicidades gastrintestinais (incluindo ulcerações gástricas e intestinais e erosões), náuseas, vômitos, neurotoxicidades, toxicidades renais (incluindo certas condições, como

necrose papilar e nefrite intersticial crónica), toxicidades hepáticas (incluindo elevados níveis de enzima do fígado no soro), mielotoxicidades (incluindo leucopenia, mielosupressão, trombocitopenia e anemia), sensação da boca seca, gosto metálico, prolongamento de gestação, fraqueza, sonolência, dores (incluindo a dor muscular, dor nos ossos e dor de cabeça), perda de cabelos, astenia, tonturas, sintomas extrapiramidais, acatisia, distúrbios cardiovasculares e disfunção sexual.

Como é usado no presente documento, o termo "em combinação" refere-se ao utilização de mais de uma terapêutica (por exemplo, um ou mais agentes profiláticos e/ou terapêuticos). A utilização do termo "em combinação" não restringe a ordem em que as terapêuticas (por exemplo, agentes profiláticos e/ou terapêuticos) são administradas a um indivíduo que apresenta um distúrbio proliferativo. Uma primeira terapêutica (por exemplo, utilização de um agente profilático ou terapêutico, tal como, um composto da invenção) pode ser administrada antes (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas), simultaneamente ou subsequentemente (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas), à administração de uma segunda terapêutica (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico, tal como, um agente anti-cancro) a um indivíduo que apresenta um distúrbio proliferativo, tal como, cancro.

Como é usado no presente documento, os termos

"terapêuticas" e "terapêutica" podem se referir a qualquer/quaisquer protocolo(s), método(s) e/ou agente(s) que possa(m) ser usado(s) na prevenção, tratamento, controlo ou melhoria de um distúrbio proliferativo ou de um ou mais sintomas do mesmo.

Como é usado no presente documento, um "protocolo" inclui programações de dosagem e regimes de dosagem. Os presentes protocolos são métodos de utilização e incluem protocolos profiláticos e terapêuticos.

Como é usado no presente documento, os termos "administrar", "administrando" e "administração" referem-se aos efeitos benéficos que um indivíduo obtém de uma terapêutica (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico), que não resulta na cura da doença. Em certas formas de realização, um indivíduo recebe a administração de uma ou mais terapêuticas (por exemplo, um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos) para "administrar" uma doença, de modo a prevenir a sua progressão ou piora.

Como é usado no presente documento, uma composição que "substancialmente" compreende um composto, significa que a composição contém mais de cerca de 80 % em peso, mais preferivelmente, mais de cerca de 90 % em peso, ainda mais preferivelmente, mais de cerca de 95 % em peso e, mais ainda preferivelmente, mais de cerca de 97 % em peso do composto.

Como é usado no presente documento, uma reação que é "substancialmente completa" significa que a reação contém mais de cerca de 80 % em peso do produto desejado, mais preferivelmente, mais de cerca de 90 % em peso do produto desejado, ainda mais preferivelmente, mais de cerca de 95 % em peso do produto desejado e, mais ainda preferivelmente,

mais de cerca de 97 % em peso do produto desejado.

Como é usado no presente documento, uma mistura racémica significa cerca de 50 % de um enantiómero e cerca de 50 % de seu correspondente enantiómero, em relação a um centro quirálico na molécula. A invenção abrange todos os compostos enantiomericamente puros, compostos enantiomericamente enriquecidos, diastereomericamente puros, diastereomericamente enriquecidos e misturas racémicas de tais compostos da invenção.

As misturas enantioméricas e diastereoméricas podem ser decompostas em seus enantiómeros ou diastereómeros componentes por meio de métodos já conhecidos, tais como, cromatografia quirálica em fase gasosa, cromatografia quirálica em fase líquida de alto desempenho, cristalização do composto na forma de um sal quirálico complexo ou cristalização do composto num solvente quirálico. Os enantiómeros e diastereómeros podem também ser obtidos a partir de intermediários, reagentes e catalisadores diastereomericamente ou enantiomericamente puros, através de métodos sintéticos assimétricos já conhecidos.

Os compostos da invenção são aqui definidos por meio de suas estruturas químicas e/ou nomes químicos. Quando um composto é referido por ambos, estrutura química e nome químico, e a estrutura química e nome químico entrem em conflito, a estrutura química é determinante para a identidade do composto.

Quando administrado a um paciente, por exemplo, a um animal não humano para utilização veterinária ou para melhoria da raça de animais domésticos de uma fazenda, ou a um ser humano para utilização clínica, os compostos da invenção são administrados numa forma isolada ou como uma

forma isolada numa composição farmacêutica. Como é usado no presente documento, "isolado" significa que os compostos da invenção são separados de outros componentes por meio de: (a) uma fonte natural, tal como, uma planta ou célula, preferivelmente, uma cultura bacteriana; ou (b) uma mistura de reação química, sintética, orgânica. Preferivelmente, os compostos da invenção são purificados por meio de técnicas convencionais. Como é usado no presente documento, "purificado" significa que quando isolado, o isolado contém pelo menos 95 %, preferivelmente, pelo menos 98 %, de um composto da invenção por peso do isolado, tanto como uma mistura de estereoisómeros ou como um isolado diastereomérico ou enantiomérico puro.

Como é usado no presente documento, uma composição que é "substancialmente isenta" de um composto, significa que a composição contém menos de cerca de 20 % em peso, mais preferivelmente, menos de cerca de 10 % em peso, ainda mais preferivelmente, menos de cerca de 5 % em peso e, mais ainda preferivelmente, menos de cerca de 3 % em peso do composto.

Apenas duas escolhas e combinações de substituintes que resultem numa estrutura estável são contempladas. Essas escolhas e combinações serão evidentes para os peritos na especialidade e poderão ser determinadas sem qualquer indevida experimentação.

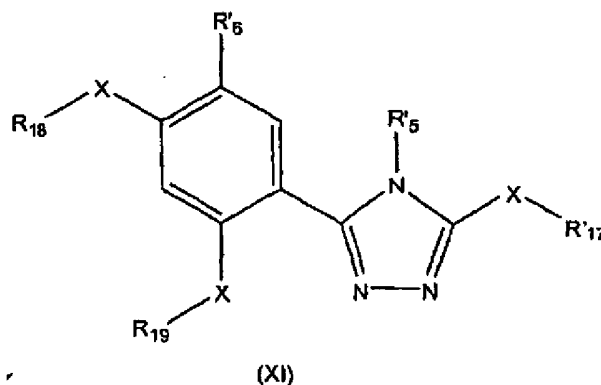
A invenção pode ser mais facilmente compreendida por meio de referência à seguinte descrição pormenorizada e aos exemplos ilustrativos, os quais são idealizados para exemplificar formas de realização não limitativas da invenção.

B. Compostos da Invenção

A presente invenção abrange compostos que têm Fórmulas (XI), (XV) e (XVI), e aqueles apresentados no Quadro 1, e tautômeros ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Os compostos de fórmulas (XI), (XV) e (XVI), e aqueles apresentados no Quadro 1, inibem a atividade de Hsp90 e são particularmente úteis para tratar ou prevenir distúrbios proliferativos, tais como cancro. Além disso, os compostos de fórmulas (XI), (XV) e (XVI), e aqueles apresentados no Quadro 1, são particularmente úteis no tratamento de cancro quando dados em combinação com outro agente anti-cancro.

Numa forma de realização, a invenção proporciona compostos de fórmula (XI) como será apresentado a seguir:



ou um tautômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, R'_5 , R'_6 , R'_{17} , R_{18} , R_{19} e X são definidos acima, com a condição de que o composto não seja

3-[2,4-Di-(dimetil-carbamiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamilsulfanil)-[1,2,4] triazol;

3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamiloxi-[1,2,4] triazol;

3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxifenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-il)-5-carbamiloxi-[1,2,4] triazol;

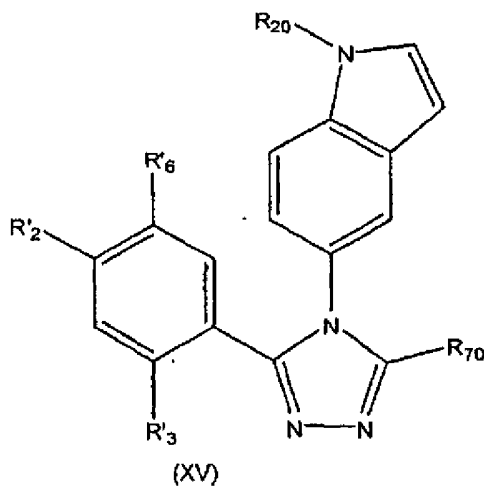
3-(2-Hidroxi-4-etoxicarbonioxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoioxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4] triazol; ou
 3-[2-Hidroxi-4-isobutiriloxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol.

Num aspeto dos compostos de fórmula (XI), o composto não é

3-(2-Hidroxi-4-metoximetioxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4] triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4] triazol;
 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetilcarbamoilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-Dietoxicarboniloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(etoxicarbonilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-Di-isobutiriloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(isobutirilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(acetilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-Dietilcarbamoiloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(etilcarbamoilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-5-carbamoiloxi-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-

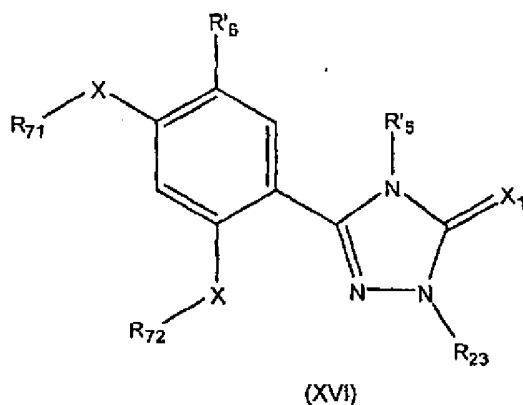
il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4] triazol;
 3-(2-Hidroxi-4-etoxicarbonioxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol;
 3-(2-Hidroxi-4-etoxicarbonioxi-5-etil-fenil)-4-(naftalin-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoioxi)-5-etil-fenil]-4-(naftalin-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoioxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4] triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoioxi)-5-etil-fenil]-4-(2,3-difluoro-fenil)-5-mercapto-[1,2,4] triazol; ou
 3-[2-Hidroxi-4-isobutiriloxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzo-imidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol.

Numa forma de realização, a invenção proporciona compostos de fórmula (XV) como será apresentado a seguir:



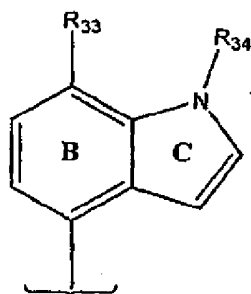
ou um tautómero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_{70} , R'_{2} , R'_{3} , e R_{20} são definidos como acima, e R'_{0} é um C1-C6 alquilo, um C1-C6 haloalquilo, um C1-C6 alcoxi, um C1-C6 haloalcoxi, um C1-C6 alquilsulfanilo ou um C3-C6 cicloalquilo.

Numa forma de realização, a invenção proporciona compostos de fórmula (XVI) como será apresentado a seguir:



ou um tautómero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e X, X₁, R₇₁ e R₇₂ são definidos como acima, R'₅ é um heteroarilo opcionalmente substituído; R'₆ é um C1-C6 alquilo, um C1-C6 haloalquilo, um C1-C6 alcoxi, um C1-C6 haloalcoxi, um C1-C6 alquil sulfanilo ou um C3-C6 cicloalquilo.

Em outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (XI) ou (XVI) R'₅ é representado pela seguinte fórmula:

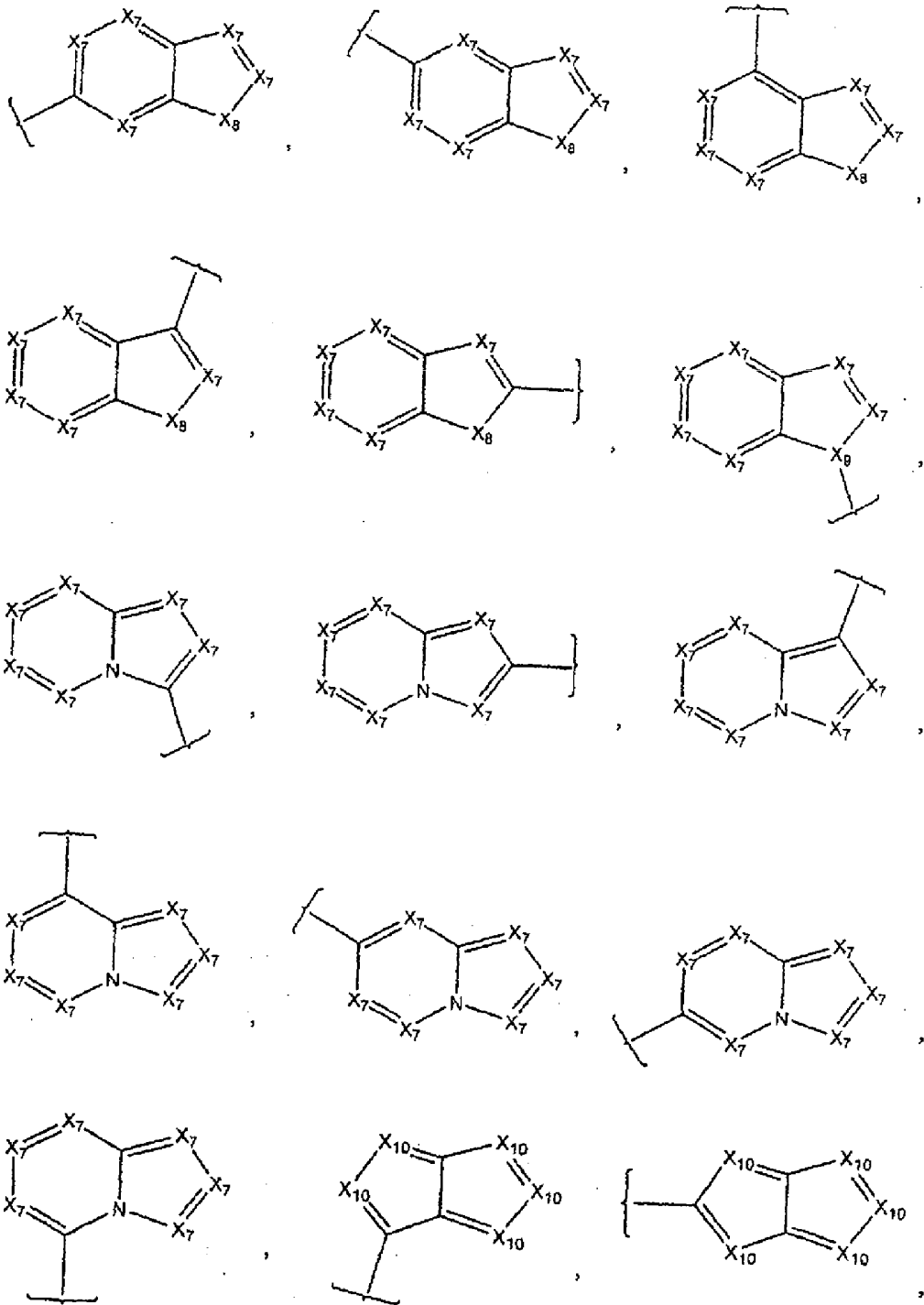


em que:

R₃₃ é um halo, alquilo de cadeia curta, um alcoxi de cadeia curta, um haloalquilo de cadeia curta, um haloalcoxi de cadeia curta, e alquil sulfanilo de cadeia curta;

R₃₄ é H, um alquilo de cadeia curta, ou um alquilcarbonilo de cadeia curta; e

Anel B e Anel C são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes.

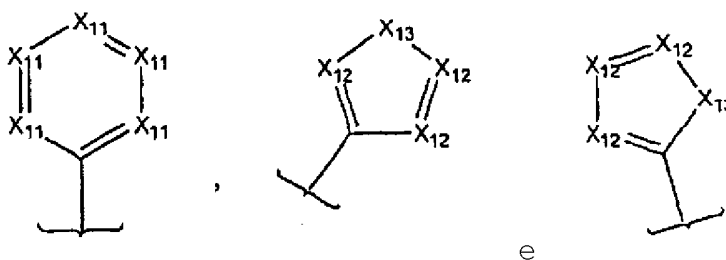


Em outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (XI) ou (XVI) R'5 é um indolilo

opcionalmente substituído, um benzoimidazolilo
opcionalmente substituído, um indazolilo opcionalmente
substituído, um 3H-indazolilo opcionalmente substituído, um
indolizínico opcionalmente substituído, um quinolinilo
opcionalmente substituído, um isoquinolinilo opcionalmente
substituído, um benzoxazolilo opcionalmente substituído, um
benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente substituído, um
benzofurilo opcionalmente substituído, um benzotiazolilo
opcionalmente substituído, um benzo[d]isoxazolilo
opcionalmente substituído, um benzo[d]isotiazolilo
opcionalmente substituído, um tiazolo[4,5-c]piridinilo
opcionalmente substituído, um tiazolo[5,4-c]piridinilo
opcionalmente substituído, um tiazolo[4,5-b]piridinilo
opcionalmente substituído, um tiazolo[5,4-b]piridinilo
opcionalmente substituído, um oxazolo[4,5-c]piridinilo
opcionalmente substituído, um oxazolo[5,4-c]piridinilo
opcionalmente substituído, um oxazolo[4,5-b]piridinilo
opcionalmente substituído, um oxazolo[5,4-b]piridinilo
opcionalmente substituído, um imidazopiridinilo
opcionalmente substituído, um benzotiadiazolilo,
benzoxadiazolilo opcionalmente substituído, um
benzotriazolilo opcionalmente substituído, um
tetrahydroindolilo opcionalmente substituído, um
azaindolilo opcionalmente substituído, um quinazolinilo
opcionalmente substituído, um purinilo opcionalmente
substituído, um imidazo[4,5-a]piridinilo opcionalmente
substituído, um imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente
substituído, um 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente
substituído, um 1 H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente
substituído, um 1 H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente
substituído, um 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente
substituído, um piridopiridazinilo, e piridopirimidinilo
opcionalmente substituído, um pirrolo[2,3]pirimidilo
opcionalmente substituído, um pirazolo[3,4]pirimidilo um
ciclopentaimidazolilo opcionalmente substituído, um

ciclopentatriazolilo opcionalmente substituído, um pirrolopirazolilo opcionalmente substituído, um pirroloimidazolilo opcionalmente substituído, um pirrolotriazolilo opcionalmente substituído, ou um benzo(b)thienilo opcionalmente substituído.

Em outra forma de realização dos compostos representados pela fórmula (XI) ou (XVI) R'_5 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



em que:

X_{11} , para cada ocorrência, é independentemente CH, CR_9 , N, $N(O)$, ou $N+(R_{17})$, com a condição de que pelo menos um X_{11} é N, $N(O)$, ou $N+(R_{17})$ e pelo menos dois X_{11} grupos são independentemente selecionado a partir de CH e CR_9 ;

X_{12} , para cada ocorrência, é independentemente CH, CR_9 , N, $N(O)$, $N+(R_{17})$, com a condição de que pelo menos um X_{12} grupo é independentemente selecionado a partir de CH e CR_9 ;

X_{13} , para cada ocorrência, é independentemente O, S, $S(O)_p$, NR_7 , ou NR_{17} ;

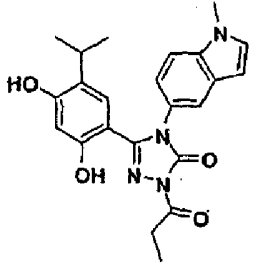
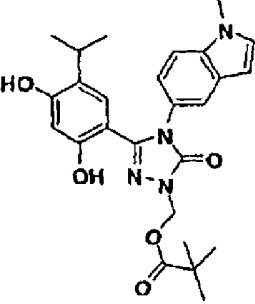
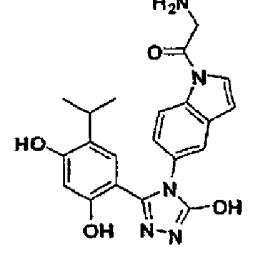
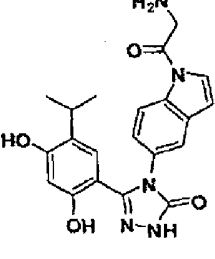
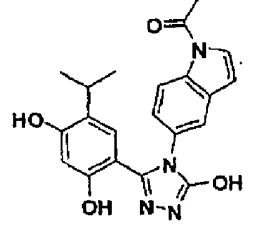
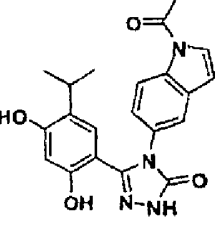
R_9 , para cada ocorrência, é independentemente um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalquenilo opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, um heteraralquilo

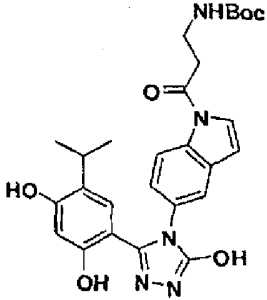
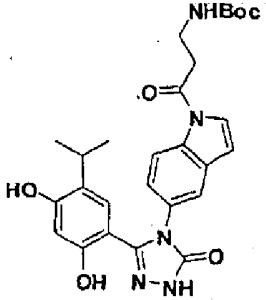
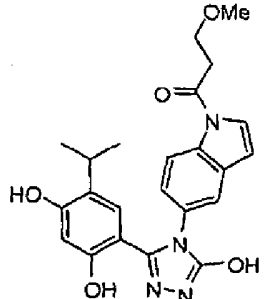
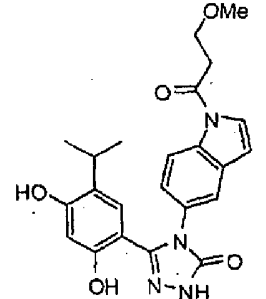
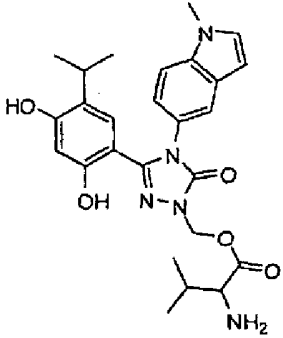
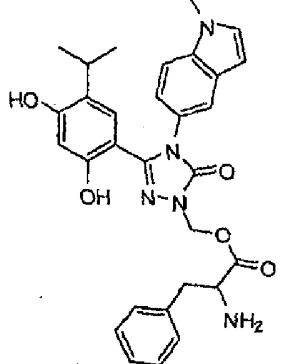
opcionalmente substituído, halo, ciano, nitro, guanadino, um hydroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, um heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, ou $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, ou $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, ou $-SP(O)(OR_7)_2$; ou dois grupos R_9 tomados juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos formam um anel fusionado; e R_{17} , para cada ocorrência, é independentemente um alquilo ou um aralquilo.

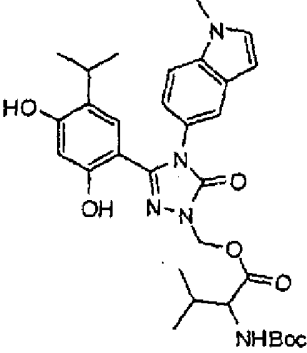
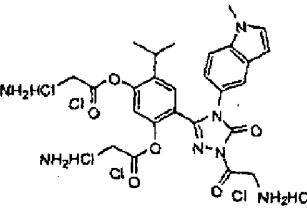
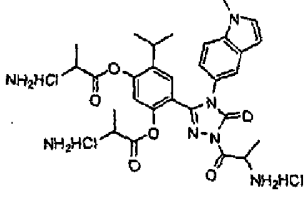
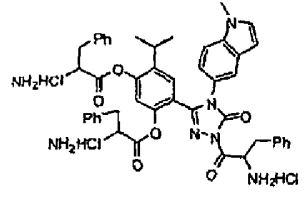
Numa forma de realização dos compostos representados pela fórmula (XI), (XV) ou (XVI), R'_6 é um C1-C6 alquilo, um C1- C6 haloalquilo, um C1-C6 alcoxi, um C1-C6 haloalcoxi, um C1-C6 alquil sulfanilo ou um C3-C6 cicloalquilo.

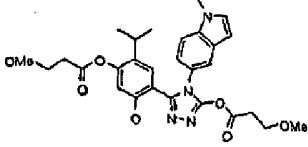
Numa forma de realização dos compostos representados pela fórmula (XI), R'_6 é -H.

Compostos exemplares da invenção são representados no Quadro 1 a seguir, incluindo tautómeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

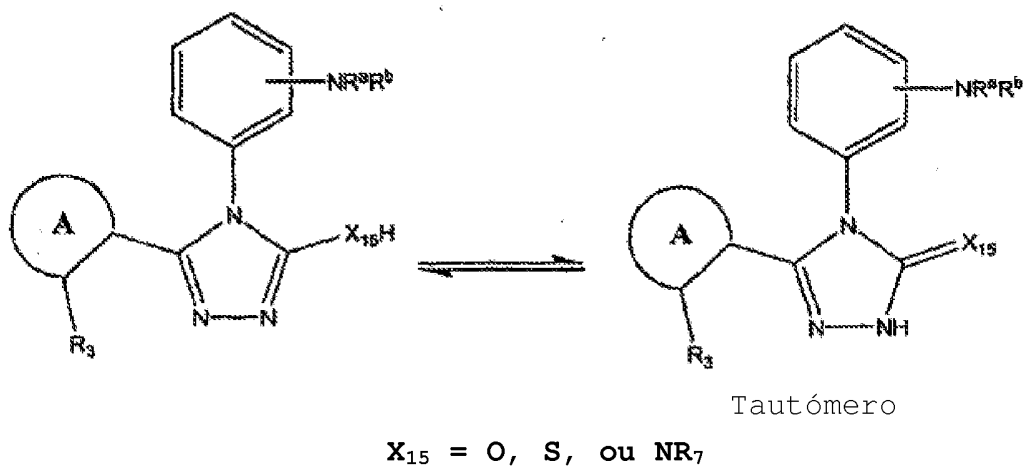
N°	Estrutura	Estrutura tautomérica	Nome
1b			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-propionil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
2b			(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo pivalato
Bb			2-amino-1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona
9b			1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona

10b			<p>terc-butilo 3-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-oxopropilcarbamato</p>
11b			<p>1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-metoxipropan-1-ona</p>
12b			<p>(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo 2-amino-3-metilbutanoato</p>
13b			<p>(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo 2-amino-3-fenilpropanoato</p>

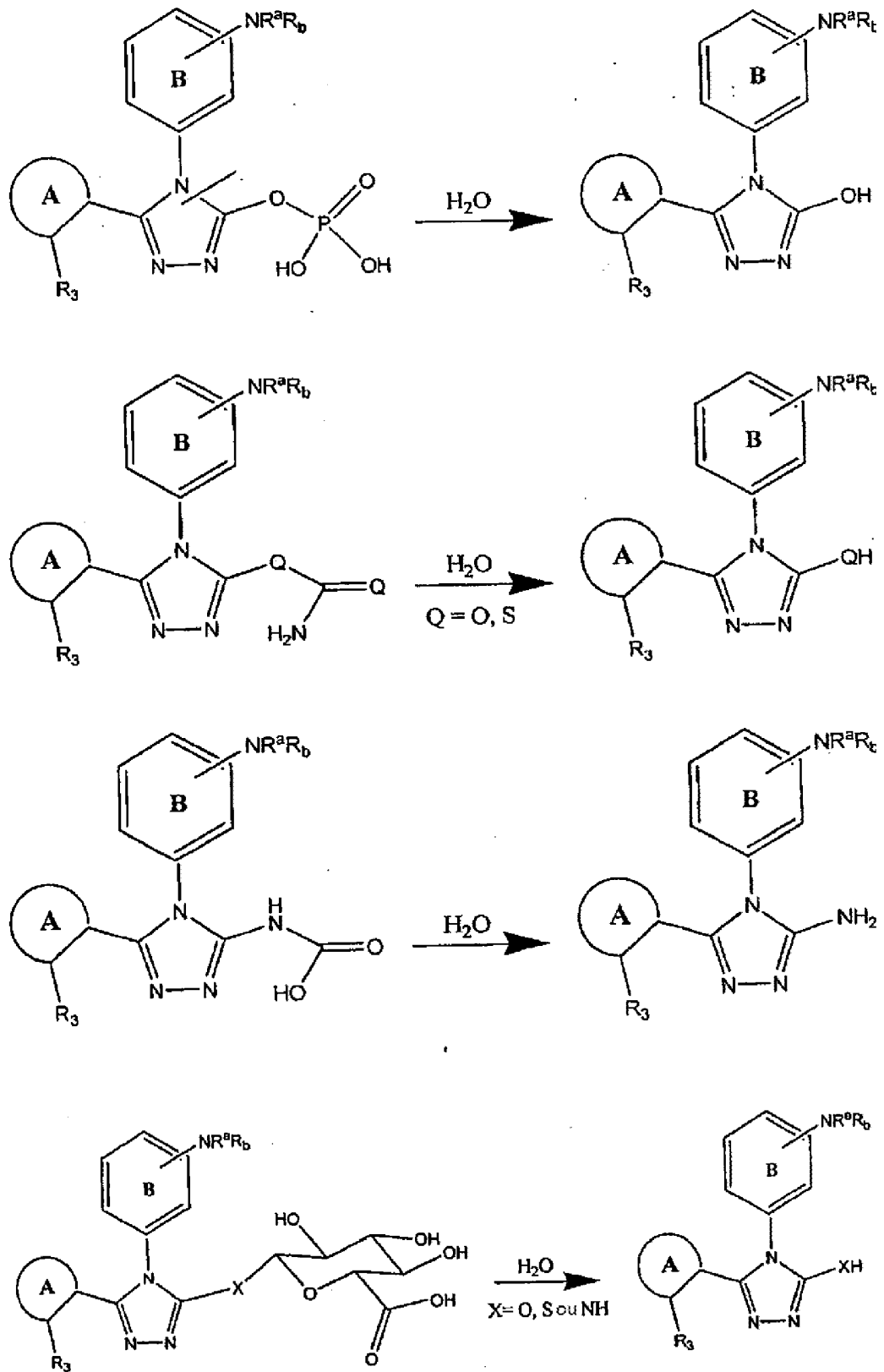
14b			(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo 2,2-bis(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato
15b			4-(1-(2-aminoacetil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno bis(2-aminoacetato) tricloridrato
16b			4-(1-(2-aminopropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno bis(2-aminopropanoato) tricloridrato
17b			4-(1-(2-amino-3-fenilpropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno bis(2-amino-3-fenilpropanoato) tricloridrato

18b		<p>5-hidroxi-2-isopropil-4-(5-(3-metoxipropanoiloxi)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo 3-metoxipropanoato</p>
-----	---	--

Em certos casos formas tautoméricas do composto revelado existem, tais como as estruturas tautoméricas mostradas a seguir:



Em certos casos, existem formas tautoméricas de um composto revelado. É para ser entendido que quando um composto é representado por uma fórmula estrutural no presente documento, todas as outras formas tautoméricas que possam existir para o composto estão abrangidas pela fórmula estrutural. OS compostos representados pelas Fórmulas reveladas no presente documento que podem formar estruturas tautoméricas análogas a essas mostradas acima são também preferidos.



Sem se desejar ser influenciado por qualquer teoria, é acreditado que os compostos da invenção preferivelmente se ligam à Hsp90 na forma tautomérica mostrada acima, dessa forma, inibindo a atividade da Hsp90.

C. Métodos para Mascarar os Compostos da Invenção

Os compostos da invenção podem ser obtidos através de metodologia sintética padrão já bem conhecida, veja-se, por exemplo, March J., *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a. edição, 1992. Os materiais de partida úteis para preparar os compostos da invenção e intermediários dos mesmos, são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados a partir de materiais comercialmente disponíveis, usando métodos e reagentes sintéticos conhecidos.

Métodos adicionais de preparação dos compostos da invenção podem ser encontrados no Pedido de Patente Provisório U.S. N° 60/808.376, depositado em 25 de Maio de 2006; Pedido de Patente Provisório U.S. N° 60/808.342, depositado em 25 de Maio de 2006; Pedido de Patente Provisório U.S. N° 60/808.375, depositado em 25 de Maio de 2006; e Pedido de Patente Provisório U.S. N° 60/902.031, depositado em 16 de Fevereiro de 2007.

Os grupos funcionais reativos podem ser protegidos durante uma ou mais etapa de reação, depois, desprotegidos, para recuperar a funcionalidade original. Exemplos de adequados grupos de proteção para os grupos hidroxilo incluem benzilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, terc-butil-dimetilsililo, acetato e similares. Exemplos de adequados grupos de proteção amino incluem benziloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, benzilo e fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Exemplos de

adequados grupos de proteção tiol incluem benzilo, terc-butilo, acetilo, metoximetilo e similares. Outros grupos de proteção adequados são bem conhecidos para os peritos na especialidade e incluem aqueles encontrados na publicação de T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

Materiais de partida úteis para preparar os compostos da invenção e intermediários portanto, estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados a partir de materiais comercialmente disponíveis usando conhecido métodos de síntese e reagentes. Por exemplo, uma hidrazida pode ser preparada por meio da reação de um éster (tal como éster metílico do ácido 6-hidroxi-1H-indol-5-carboxílico) ou cloreto de ácido com hidrazina.

Isocianatos e isotiocianatos podem ser formados numa série de formas a partir dos compostos que têm um grupo de amina primária. Por exemplo, uma amina primária pode ser feita reagir com fosgênio ou tiofosgênio para formar um isocianato ou um isotiocianato, respectivamente. Alternativamente, um ião cianato ou tiocianato pode ser feito reagir com um haleto de alquilo para formar um isocianato de alquilo ou um isotiocianato de alquilo. Além disso, um isotiocianato pode ser preparado por meio da reação de um sal diazônio com um ião tiocianato. Carbodiimidas podem ser preparadas por meio da desidratação de ureias usando um agente de desidratação tal como cloreto de tosilo em piridina, POCl_3 , PCl_5 , P_2O_5 -piridina, e $\text{Ph}_3\text{PBr}_2\text{-Et}_3\text{N}$. Outros métodos de preparação de isocianatos, tioisocianatos, e carbodiimidas podem ser encontrados em March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992.

Os grupos funcionais reativos podem ser protegidos

durante uma ou mais etapas de reação, depois, desprotegidos, para recuperar a funcionalidade original. Exemplos de adequados grupos de proteção para os grupos hidroxilo incluem benzilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, terc-butil-dimetilsililo, acetato e similares. Exemplos de adequados grupos de proteção amino incluem benziloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, benzilo e fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Exemplos de adequados grupos de proteção tiol incluem benzilo, terc-butilo, acetilo, metoximetilo e similares. Outros grupos de proteção adequados são bem conhecidos para os peritos na especialidade e incluem aqueles encontrados na publicação de T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

D. Utilizações dos Compostos da Invenção

A presente invenção direciona-se a terapêuticas que envolvem a administração de um ou mais compostos da invenção, e de composições que compreendem os referidos compostos a um indivíduo, preferivelmente, um ser humano, para inibir a atividade da proteína Hsp90 ou para prevenir, tratar, administrar ou melhorar um distúrbio proliferativo, tal como, cancro, ou um ou mais sintomas do mesmo.

Numa forma de realização, a presente invenção é direcionada a um composto da invenção para utilização no tratamento de cancros em que expressão aberrante e/ou ativação de c-kit tem sido implicada como um fator contribuinte. O método compreende administrar a um paciente uma quantidade eficaz de um composto.

Numa forma de realização, a presente invenção é direcionada a um composto da invenção para utilização no tratamento de cancros em que a expressão de Bcr-Abl tem

sido implicada como um fator contribuinte. O método compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um composto representado pelas Fórmulas (I) - (VII) ou um composto mostrado no Quadro 1.

Numa forma de realização, a presente invenção é direcionada a um composto da invenção para utilização no tratamento de cancros em que a expressão aberrante e/ou ativação de FLT3 tem sido implicada como um fator contribuinte. O método compreende administrar a um paciente uma quantidade eficaz de um composto.

Numa forma de realização, a presente invenção é direcionada a um composto da invenção para utilização no tratamento de cancros em que a expressão aberrante e/ou ativação de EGFR tem sido implicada como um fator contribuinte. O método compreende administrar a um paciente uma quantidade eficaz de um composto.

Numa forma de realização, a presente invenção é direcionada a um composto da invenção para utilização no tratamento de cancros em que Hsp90 é sobre-expressa, em comparação com células normais. O método compreende administrar a um paciente uma quantidade eficaz de um composto. Exemplos de cancros em que Hsp90 é sobre-expressa incluem linfomas difusos de grande célula B (DLBCL).

Num aspeto, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método de inibição da atividade de Hsp90 numa célula, que compreende administrar à célula uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o composto é administrado a uma célula num indivíduo, preferentemente um mamífero, e mais preferentemente um ser humano.

Em outro aspeto, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de um distúrbio de proliferação num mamífero, que compreende administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o composto é administrado a um ser humano para tratar ou prevenir um distúrbio proliferativo. Em outra forma de realização, o distúrbio de proliferação é cancro. Em outra forma de realização, o composto é administrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Numa forma de realização preferida, o agente terapêutico adicional é um agente anti-cancro.

Em outro aspeto, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método para tratar cancro num mamífero, que compreende administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o composto é administrado a um ser humano para tratar ou prevenir o cancro. Em outra forma de realização, o composto é administrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Numa forma de realização preferida, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são agentes anti-cancro.

Em outro aspeto, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método para tratar um cancro associado a c-kit num mamífero, que compreende administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o composto é administrado a um ser humano para tratar ou prevenir o cancro associado a c-kit. Em outra forma de realização, o composto é administrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Numa forma de realização preferida, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são agentes anti-cancro.

Em outro aspeto, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método para tratar um cancro associado a Bcr-Abl num mamífero, que compreende administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o composto é administrado a um ser humano para tratar ou prevenir o cancro associado a Bcr-Abl. Em outra forma de realização, o composto é administrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Numa forma de realização preferida, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são agentes anti-cancro.

Em outro aspeto, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método para tratar um cancro associado a flt3 num mamífero, que compreende administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o composto é administrado a um ser humano para tratar ou prevenir o cancro associado a flt3. Em outra forma de realização, o composto é administrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Numa forma de realização preferida, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são agentes anti-cancro.

Em outro aspeto, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método para tratar um cancro associado a EGFR num mamífero, que compreende administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o composto é administrado a um ser humano para tratar ou prevenir o cancro associado a EGFR. Em outra forma de realização, o composto é administrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Numa forma de realização preferida, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são agentes anti-cancro.

Em outro aspeto, a invenção proporciona um composto da

invenção para utilização num método para tratar um cancro num mamífero que é caracterizado pela regulação positiva de Hsp90 em comparação a células normais do mesmo tipo, que compreende administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o composto é administrado a um ser humano para tratar ou prevenir o cancro associado com a regulação positiva de Hsp90. Em outra forma de realização, o cancro associado com a regulação positiva de Hsp90 é DLBCL. Em outra forma de realização, o composto é administrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Numa forma de realização preferida, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são agentes anti-cancro.

Em outro aspeto, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método para tratar ou inibir a angiogénese num indivíduo em necessidade do mesmo, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto.

Em outro aspeto, a invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método de bloquear, ocluir, ou de outro modo interromper o fluxo de sangue em neovasculatura, que compreende colocar em contacto a neovasculatura com uma quantidade eficaz de um composto. Num aspeto, a neovasculatura é num indivíduo e fluxo de sangue na neovasculatura é bloqueado, ocluído, ou de outro modo interrompido no indivíduo por meio da administração ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto. Num aspeto, o indivíduo é um ser humano.

A presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método para prevenir, tratar, gerir, ou melhorar uma infeção num indivíduo em necessidade do mesmo, que compreende administrar uma quantidade eficaz

de um composto.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção fúngica.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção por levedura.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção por levedura causada por uma levedura Candida.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção bacteriana.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção bacteriana causada por uma bactéria Gram positiva.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção bacteriana causada por uma bactéria Gram negativa.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção viral. Num aspeto, a invenção direciona-se a um método de tratamento ou prevenção de uma infeção viral causada por um vírus influenza, um vírus da herpes, um vírus da hepatite, ou um vírus VIH.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção viral causada por vírus influenza A, vírus da herpes simples do tipo 1, vírus da hepatite C, vírus da hepatite B, vírus VIH-1, ou Vírus Epstein-Barr.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de um infeção parasítica.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de um infeção por protozoários.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção causada por *Plasmodium falciparum* ou *Trypanosoma cruzi*.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção causada por um protozoário leishmania.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de um infeção amebiana.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de um infeção helmíntica.

Num aspeto, a invenção direciona-se a um composto da invenção para utilização num método de tratamento ou prevenção de uma infeção causada por *Schistosoma mansoni*.

Num aspeto, compostos da invenção são administrados em combinação com um ou mais agentes terapêuticos anti-infecciosos adicionais.

A presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método para inibir a topoisomerase II, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto.

Em outra forma de realização, topoisomerase II é associado com uma doença e administrar o composto tratará ou prevenirá a doença.

Num aspeto, a doença é uma doença proliferativa.

Em outro aspeto, a doença proliferativa é cancro.

Num aspeto, a doença é uma infeção.

A presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método de tratamento de um distúrbio inflamatório num indivíduo em necessidade do mesmo, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o distúrbio inflamatório é selecionado a partir do grupo que consiste em rejeição a transplante, rejeição a enxerto de pele, artrite, artrite reumatoide, osteoartrite e doenças ósseas associadas a reabsorção óssea aumentada; doença inflamatória do intestino, ileíte, colite ulcerativa, síndrome de Barrett, doença de Crohn; asma, síndrome da dificuldade respiratória do adulto, doença obstrutiva das vias aéreas crónica; distrofia da córnea, tracoma, oncocerciose, uveíte, oftalmite simpática, endoftalmite; gengivite, periodontite; tuberculose; lepra; complicações urémicas, glomerulonefrite, nefrose; esclerodermatite,

psoríase, eczema; doenças desmielinizantes crônicas do sistema nervoso, esclerose múltipla, neurodegeneração relacionada com a SIDA, doença de Alzheimer, meningite infecciosa, encefalomielite, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica viral, autoimune encefalite; distúrbios autoimunes, vasculite do complexo imune, lúpus sistémico e eritematoses; lúpus eritematoso sistémico (LES); cardiomiopatia, doença cardíaca isquémica hipercolesterolemia, aterosclerose, pré-eclampsia; insuficiência hepática crónica, traumatismo da espinha dorsal e cerebral.

A presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método de tratamento de um imune doença ou distúrbio num indivíduo em necessidade do mesmo, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o distúrbio imune é selecionado a partir do grupo que consiste em esclerose múltipla, miastenia grave, Guillain-Barré, uveíte autoimune, anemia hemolítica autoimune, anemia perniciososa, trombocitopenia autoimune, arterite temporal, síndrome anti-fosfolípido, vasculites tais como granulomatose de Wegener, doença de Behcet, psoríase, dermatite herpetiforme, pênfigo vulgar, vitiligo, doença de Crohn, colite ulcerativa, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, diabetes mellitus mediada por sistema imune ou do Tipo 1, doença de Grave, tiroidite de Hashimoto, orquite e ooforite autoimune, distúrbio autoimune da glândula adrenal, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, escleroderma, polimiosite, dermatomiosite, espondilite anquilosante e síndrome de Sjögren.

A presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método de supressão de um resposta imune num indivíduo em necessidade do mesmo, que

compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto. Numa forma de realização, o indivíduo em necessidade de imunossupressão é um indivíduo que recebeu um transplante de órgão ou tecido, tal como um enxerto de pele, coração, rim, pulmão, fígado, pâncreas, córnea, intestino, estômago, e similares. Em outra forma de realização, o indivíduo em necessidade de imunossupressão é um indivíduo que recebeu transplante de célula estaminal. O transplante pode ser um transplante singénico (isto é, de um dador que tem a mesma constituição genética), um transplante alográfico (isto é, de um dador da mesma espécie) ou um transplante xenográfico (isto é, de um dador que é uma espécie diferente).

A presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização num método de inibição da produção de citocinas inflamatórias, tais como G-CSF, GM-CSF, IL-12, IL-1 β , IL-23, IL-6, IL-8, e TNF- α , num indivíduo em necessidade de tal tratamento. O método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto.

1. Cancros Associados à c-kit

A aglutinação do SCF à c-kit protege as células estaminais hematopoiéticas e as células progenitoras da apoptose (Lee, *et al.*, 1997, *J. Immunol.*, 159:3211-3219), dessa forma, contribuindo para a formação de colónia e hematopoiese. A expressão da c-kit é frequentemente observada na leucemia mielocítica aguda (AML) e, algumas vezes, observada na leucemia linfocítica aguda (ALL) (para reexame, veja-se Sperling, *et al.*, 1997, *Haemat.*, 82:617-621; Escribano, *et al.*, 1998, *Leuk. Lymph.*, 30:459-466). Embora a c-kit seja expressa na maioria das células AML, a sua expressão não aparece como sendo prognóstico da

progressão de doença (Sperling, *et al.*, 1997, *Haemat.* 52:617-621). Entretanto, o SCF protege as células AML de apoptose induzida por agentes quimioterápicos (Hassan, *et al.*, 1996, *Acta. Hem.*, 95:257-262). Portanto, a degradação da c-kit provocada pela inibição da Hsp90 pelos compostos da invenção irá aumentar a eficácia desses agentes e poderá induzir a apoptose das células AML.

O crescimento clonal de células de pacientes com síndrome mielodisplástica (Sawada, *et al.*, 1996, *Blood*, 88:319-327) ou leucemia mielógena crônica (CML) (Sawai, *et al.*, 1996, *Exp. Hem.*, 2:116-122) foi encontrado como sendo significativamente aumentado pelo SCF em combinação com outras citocinas. A CML é caracterizada pela expansão das células positivas do cromossoma Philadelphia da medula (Verfaillie, *et al.*, 1998, *Leuk.*, 12:136-138), que parece principalmente resultar da inibição da morte apoptótica (Jones, 1997, *Curr. Opin. Onc.*, 9:3-1). O produto do cromossoma Philadelphia, p210.sup.BCR-ABL, foi relatado para mediar a inibição da apoptose (Bedi, *et al.*, 1995, *Blood*, 86:1148-1158). Uma vez que ambos p210.sup.BCR-ABL e c-kit RTK inibem a apoptose e o p62.sup.dok foi sugerido como um substrato (Carpino, *et al.*, 1997, *Cell*, 88:131-204), é possível que a expressão clonal mediada por essas cinases ocorra através de um via de sinalização comum. Entretanto, a c-kit foi também relatada para interagir directamente com o p210.sup.BCR-ABL (Hallek, *et al.*, 1996, *Brit. J Haem.*, 94:5-16), o que sugere que a c-kit possa ter um papel de maior efeito na patologia da CML. Portanto, a degradação da c-kit causada pela inibição da Hsp90 pelos compostos da invenção provou ser de utilidade no tratamento da CML.

A mucosa colorretal normal não expressa a c-kit (Bellone, *et al.*, 1997, *J. Cell Physiol.*, 172:1-11).

Entretanto, a c-kit é frequentemente expressa no carcinoma colorretal (Bellone, *et al.*, 1997, *J. Cell Physiol.*, 172:1-11), e alças autócrinas de SCF e c-kit foram observados em diversas linhas celulares de carcinoma do cólon (Toyota, *et al.*, 1993, *Turn. Biol.*, 14:295-302; Lahm, *et al.*, 1995, *Cell Growth & Differ.*, 6:1111-1118; Bellone, *et al.*, 1997, *J. Cell Physiol.*, 172:1-11). Além disso, o rompimento da alça autócrina pela utilização de anticorpos de neutralização (Lahm, *et al.*, 1995, *Cell Growth & Differ.*, 6:1111-1118) e a infra-regulação do of c-kit e/ou do SCF, inibem de forma significativa a proliferação celular (Lahm, *et al.*, 1995, *Cell Growth & Differl.*, 6:1111-1118; Bellone, *et al.*, 1997, *J. Cell Physiol.*, 172:1-11).

As alças autócrinas de SCF/c-kit foram observadas em linhas celulares de carcinoma gástrico (Turner, *et al.*, 1992, *Blood*, 80:374-381; Hassan, *et al.*, 1998, *Digest. Dis. Science*, 43:8-14), e a ativação constitutiva da c-kit também parece como sendo importante para os tumores de estroma gastrintestinal (GISTs). Os GISTs são os tumores mesenquimais mais comuns do sistema digestivo. Mais de 90 % dos GISTs expressam a c-kit, o que é consistente com a suposta origem dessas células tumorais de células intersticiais de Cajal (ICCs) (Hirota, *et al.*, 1998, *Science*, 279:577-580). A c-kit expressa nos GISTs de diversos diferentes pacientes foi observada como tendo mutações no domínio justamembrana intracelular, ocasionando a ativação constitutiva (Hirota, *et al.*, 1998, *Science* 279:577-580). Portanto, a degradação da c-kit causada pela inibição da Hsp90 pelos compostos da invenção, se constituirá num meio eficaz de tratamento desses tipos de cancro.

Tumores de células germinativas macho foram histologicamente classificados em seminomas, que retêm as

características da célula germinativa, e não seminomas, que podem exibir características de diferenciação embrionária. Ambos, seminomas e não seminomas são imaginados de se iniciarem a partir de um carcinoma *in situ* (CIS) de um designado estágio pré-invasivo (Murty, *et al.*, 1998, *Sem. Oncol.*, 25:133-144). Ambos, c-kit e SCF foram relatados como sendo essenciais para o desenvolvimento gonadal normal durante a embriogênese (Loveland, *et al.*, 1997, *J. Endocrinol.*, 153:337-344). A perda tanto do recetor, como do ligando, resultou em animais desprovidos de células germinativas. Em testes pós-natalidade, a c-kit foi encontrada como sendo expressa nas células de Leydig e na célula espermatogónia, enquanto o SCF foi expresso nas células de Sertoli (Loveland, *et al.*, 1997, *J. Endocrinol.*, 153:337-344). Os tumores testiculares, que se desenvolvem das células de Leydig com alta frequência em ratinhos transgênicos, expressam o vírus 16 (HPV16) do papiloma humano e os oncogenes E6 e E7 (Kondoh, *et al.*, 1991, *J. Virol.*, 55:3335-3339; Kondoh, *et al.*, 1994, *J. Urol.*, 152:2151-2154). Esses tumores expressam ambos c-kit e SCF, e uma alça autócrina pode contribuir para a tumorigénese (Kondoh, *et al.*, 1995, *Oncogene*, 10:341-347) associada à perda celular do p53 funcional e do produto do gene retinoblastoma, mediante associação com o E6 e E7 (Dyson, *et al.*, 1989, *Science*, 243:934-937; Werness, *et al.*, 1990, *Science*, 248:76-19; Scheffner, *et al.*, 1990, *Cell*, 63:1129-1136). Mutantes de sinalização defeituosa de SCF (Kondoh, *et al.*, 1995, *Oncogene*, 10:341-347) ou c-kit (Li, *et al.*, 1996, *Canc. Res.*, 56:4343-4346) inibiram a formação de tumores testiculares em ratinhos que expressam o HPV16 E6 e E7. Uma vez que a ativação da c-kit cinase é pivô para a tumorigénese nesses animais, os compostos da invenção que inibem a Hsp90 e, dessa forma, provocam a degradação da c-kit, serão de utilidade para a prevenção ou tratamento de tumores testiculares associados ao vírus do papiloma

humano.

A expressão da c-kit em tumores de célula germinativa mostra que o recetor é expresso pela maioria de carcinomas *in situ* e seminomas, mas a c-kit é expressa apenas numa minoria de não seminomas (Strohmeyer, *et al.*, 1991, *Canc. Res.*, 51:1811-1816; Rajpert-de Meyts, *et al.*, 1994, *Int. J. Androl.*, 17:85-92; Izquierdo, *et al.*, 1995, *J. Pathol.*, 177:253-258; Strohmeyer, *et al.*, 1995, *J. Urol.*, 153:511-515; Bokenmeyer, *et al.*, 1996, *J. Cance. Res., Clin. Oncol.*, 122:301-306; Sandlow, *et al.*, 1996, *J. Androl.*, 17:403-408). Portanto, a degradação da c-kit causada pela inibição da Hsp90 pelos compostos da invenção será um meio eficaz para o tratamento desses tipos de cancro.

O SCF e a c-kit são expressos em todo o sistema nervoso central de roedores em desenvolvimento e o padrão de expressão sugere uma ação no crescimento, migração e diferenciação de células neuroectodermas. A expressão do SCF e c-kit também foram relatadas em cérebro de adulto (Hamel, *et al.*, 1997, *J. Neuro-Onc.*, 35:327-333). A expressão da c-kit foi também observada no tecido do cérebro humano normal (Tada, *et al.* 1994, *J. Neuro.*, 80:1063-1073). A glioblastoma e astrocitoma, que definem a maioria dos tumores intracranianos, surgem da transformação neoplástica dos astrócitos (Levin, *et al.*, 1997, *Principies & Practice of Oncology*, 2022-2082). A expressão da c-kit foi observada em linhas celulares e tecidos de glioblastoma (Berdel, *et al.*, 1992, *Canc. Res.*, 52:3498-3502; Tada, *et al.*, 1994, *J. Neuro.*, 80:1063-1073; Stanulla, *et al.*, 1995, *Act. Neuropath.*, 85:158-165).

A associação da c-kit com a patologia do astrocitoma é menos clara. Os relatórios de expressão da c-kit em astrócitos normais foram feitos (Natali, *et al.*, 1992, *Int.*

J. Canc., 52:197-201), (Tada, et al. 1994, J. Neuro., 80:1063-1073), enquanto que em outros relatórios a mesma não é expressa (Kristt, et al., 1993, Neuro., 33:106-115). No primeiro caso, altos níveis de expressão da c-kit em tumores de alto grau foram observados (Kristt, et al., 1993, Neuro., 33:106-115), enquanto no último caso, os pesquisadores foram incapazes de detectar qualquer expressão em astrocitomas. Além disso, também existem relatórios contraditórios de expressão de c-kit e SCF em neuroblastomas. Um estudo descobriu que as linhas celulares de neuroblastoma frequentemente expressam o SCF, mas, raramente, expressam a c-kit. Nos tumores primários, a c-kit foi detectada em cerca de 8 % de neuroblas tomas, enquanto o SCF foi encontrado em 18 % dos tumores (Beck, et al., 1995, Blood, 86:3132-3138). Ao contrário, outros estudos (Cohen, et al., 1994, Blood, 84:3465-3472) relataram que todas as 14 linhas celulares de neuroblastoma examinadas continham alças autócrinas de c-kit/SCF e a expressão de ambos, recetor e ligando, foi observada em 45 % de amostras de tumor examinadas. Nas duas linhas celulares, anticorpos anti-c-kit inibiram a proliferação celular, sugerindo que a alça autócrina de SCF/c-kit contribuiu para o crescimento (Cohen, et al., 1994, Blood, 84:3465-3472). Portanto, a degradação da c-kit causada pela inibição da Hsp90 pelos compostos da invenção, se constitui num meio eficaz de tratamento de alguns tipos de cancro do sistema nervoso central.

2. Cancros Associados a Bcr-Abl

O cromossoma Philadelphia que gera a proteína de fusão Bcr-Abl é associado ao volume de pacientes com leucemia mielógena crónica (LMC) (mais de 95 %), 10-25 % de pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA), e cerca de 2-3 % de leucemias mielógenas agudas (LMA). Além disso,

Bcr-Abl é um fator numa variedade de outras malignidades hematológicas, incluindo hiperplasia granulocítica que lembram LMC, leucemia mielomonocítica, linfomas, e leucemia eritroide (veja-se Lugo, *et al.*, MCB. (1989), 9:1263-1270; Daley, *et al.*, Science (1990), 247:824-830; e Honda, Blood (1998), 91:2067-2075).

Um número de diferentes tipos de evidência suportam a contenção de que oncoproteínas Bcr-Abl, tais como p210 e p 185 Bcr-Abl, são fatores causadores nestas leucemias (Campbell & Arlinghaus, "Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia", Em Advances in Cancer Research, Eds. Klein, VandeWoude, Orlando, Fla. Academic Press, Inc., 57:227-256, 1991). A atividade maligna é devido em grande parte à atividade de proteína altamente ativada da proteína de Bcr-Abl de tirosina cinase e a sua interação anormal com substratos de proteína (Arlinghaus *et al.*, In: UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology New Series, Acute Lymphoblastic Leukemia, Eds. R. P. Gale, D. Hoelzer, Nova Iorque, N.Y., Alan R. Liss, Inc., 108:81-90, 1990). A oncoproteína Bcr-Abl de p210 Bcr-Abl é associada a ambas as LMC e LLA, ao passo que a oncoproteína menor, p 185 Bcr-Abl, é associada a pacientes com LLA, embora alguns pacientes com LMC também expressassem p185 (Campbell *et al.*, 1991).

3. Cancros Associados a FLT3

Os cancros associados a FLT3 são cancros em que a atividade de FLT3 inapropriada é detectada. Os cancros associados a FLT3 incluem malignidades hematológicas tais como leucemia e linfoma. Em algumas formas de realização, os cancros associados a FLT3 incluem leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda de célula precursora B, leucemia mielodisplásica, leucemia

linfoblástica aguda de célula T, leucemia de linhagem mista (LLM), ou leucemia mielógena crónica (LMC).

4. Cancros Associados a EGFR

Os cancros associados a EGFR são cancros em que a atividade de EGFR inapropriada (por exemplo, sobre-expressão de EGFR ou mutação de EGFR que causa atividade constitutiva de tirosina cinase) tem sido implicada como um fator contribuinte. A atividade de EGFR inapropriada foi associada a um prognóstico adverso num número de cancros humanos, tais como neuroblastoma, carcinomas intestinais, tais como carcinoma do reto, carcinomas de cólon, carcinoma de polipose adenomatosa familiar e cancro colorretal não de polipose hereditária, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma da laringe, carcinoma da hipofaringe, carcinoma da língua, carcinoma da glândula salivar, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma de tireoide medular, carcinoma de tireoide papilar, carcinoma renal, carcinoma do parênquima do rim, carcinoma do ovário, carcinoma do colo do útero, carcinoma do corpo do útero, carcinoma do endométrio, carcinoma coriónico, carcinoma pancreático, carcinoma da próstata, carcinoma dos testículos, carcinoma da mama, carcinoma urinário, melanoma, tumores do cérebro tais como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma e tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), linfoma leucemia de célula T do adulto, carcinoma hepatocelular, carcinoma da vesícula biliar, carcinoma brônquico, carcinoma de pulmão de célula pequena, carcinoma de pulmão de célula não pequena, mieloma múltiplo, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroide, seminoma,

rabdomiossarcoma, craniofaringeoma, osteossarcoma, condrossarcoma, miossarcoma, lipossarcoma, fibrossarcoma, sarcoma de Ewing e plasmocitoma.

Em particular, EGFR parece que têm um importante papel no desenvolvimento de tumores do cérebro humano. Uma alta incidência de sobre-expressão, amplificação, deleção e redistribuição estrutural do gene que codifica EGFR foi encontrado em biopsias de tumores do cérebro. De fato, a amplificação do gene de EGFR em tumores de glioblastoma multiforme é uma das alterações genéticas mais consistente conhecido, com EGFR sendo sobre-expresso em aproximadamente 40 % de gliomas malignos e a mutação de EGFRvIII sendo encontrada em cerca de 50 % de todos os glioblastomas.

Além de gliomas, expressão anormal de EGFR tem também sido relatada num número de cancros epidermoides escamosos e cancros de mama. De maneira interessante, evidência também sugere que muitos pacientes com tumores que sobre-expressam EGFR têm um prognóstico pior que aqueles que têm tumores que não sobre-expressam EGFR.

Cancro de pulmão de célula não pequena (CPCNP) inclui carcinomas de célula escamosa, adenocarcinoma, carcinoma bronquioloalveolar (CBA) e carcinoma indiferenciado de célula grande. Um subconjunto de pacientes com CPCNP mostrou ter mutações no domínio de tirosina cinase de EGFR que é pensado que seja necessário para a manutenção da doença. O tratamento deste subconjunto de pacientes com CPCNP com Gefitinib, um inibidor de tirosina cinase que tem como alvo EGFR, tem mostrado resposta clínica rápida e dramática.

Consequentemente, estratégias terapêuticas que podem potencialmente inibir ou reduzir a expressão aberrante de

EGFR são de grande interesse como potenciais agentes anti-cancro.

5. Combinação de Terapêuticas e Tratamento de Tipos de Cancro Refratário

Os agentes profiláticos ou terapêuticos das terapêuticas combinadas da invenção podem ser administrados sequencialmente ou concomitantemente. Numa forma de realização específica, as terapêuticas combinadas da invenção compreendem um ou mais compostos e pelo menos uma outra terapêutica (por exemplo, outro agente profilático ou terapêutico) que tenha o mesmo mecanismo de ação que os ditos compostos. Em outra forma de realização específica, as terapêuticas combinadas da invenção compreendem um ou mais compostos da invenção e pelo menos uma outra terapêutica (por exemplo, outro agente profilático ou terapêutico) que tem um mecanismo de ação diferente dos referidos compostos. Em determinadas formas de realização, as terapêuticas combinadas da presente invenção melhoram o efeito profilático ou terapêutico de um ou mais compostos da invenção, mediante uma função conjunta com os compostos, de modo a ter um efeito aditivo ou sinérgico. Em determinadas formas de realização, as terapêuticas combinadas da presente invenção reduzem os efeitos secundários associados com as terapêuticas (por exemplo, agentes profiláticos ou terapêuticos). Em determinadas formas de realização, as terapêuticas combinadas da presente invenção reduzem a dosagem eficaz de uma ou mais terapêuticas.

Os agentes profiláticos ou terapêuticos das terapêuticas combinadas podem ser administrados a um indivíduo, preferencialmente um ser humano, na mesma composição farmacêutica. Em formas de realização

alternativas, os agentes profiláticos ou terapêuticos das terapêuticas combinadas podem ser administrados concomitantemente a um indivíduo em composições farmacêuticas separadas. Os agentes profiláticos ou terapêuticos podem ser administrados a um indivíduo pela mesma ou por uma via diferente de administração.

Numa forma de realização específica, uma composição farmacêutica que compreende um ou mais compostos da invenção, é administrada a um indivíduo, preferencialmente um ser humano, para prevenir, tratar, controlar, ou proporcionar melhoria para um distúrbio proliferativo, tal como, cancro, ou um ou, mais sintomas do mesmo. De acordo com a invenção, as composições farmacêuticas da invenção também podem compreender um ou mais outros agentes (por exemplo, agentes profiláticos ou terapêuticos, os quais estão a ser atualmente usados, foram usados, ou que são conhecidos como úteis na prevenção, tratamento ou melhoria de um distúrbio proliferativo ou um sintoma do mesmo).

A invenção proporciona compostos para utilização em métodos para prevenir, controlar, tratar ou proporcionar melhoria para um distúrbio proliferativo, tal como, cancro, ou um ou mais sintomas do mesmo, num indivíduo refratário (total ou parcialmente) aos agentes de terapêuticas existentes para tal distúrbio proliferativo, os ditos métodos que compreende a administração ao referido indivíduo de uma dose de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos da invenção e uma dose de uma quantidade eficaz de uma ou mais terapêuticas (por exemplo, um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos úteis para prevenção, tratamento, controlo ou melhoria de um distúrbio proliferativo ou um sintoma do mesmo). A invenção também proporciona compostos para utilização em métodos para prevenir, tratar, controlar ou proporcionar melhoria para

um distúrbio proliferativo ou um sintoma do mesmo, mediante administração de um ou mais compostos da invenção em combinação com qualquer/quaisquer outra(s) terapêutica(s), a pacientes que mostraram ser refratários a outras terapêuticas, porém não estão mais usando essas terapêuticas.

Os compostos da invenção e/ou outras terapêuticas podem ser administrados a um indivíduo por qualquer via conhecida por um especialista na técnica. Exemplos de vias de administração incluem, sem que seja a isso limitado, a via parentérica, por exemplo, intravenosa, intradérmica, subcutânea, oral (por exemplo, inalação), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosal e administração rectal.

6) Agentes Úteis em Combinação com os Compostos da Invenção

Sem que se pretenda ficar condicionado à teoria, acredita-se que os compostos da invenção podem ser particularmente eficazes no tratamento de indivíduos cujo cancro tornou-se resistente a múltiplos fármacos. Conquanto que, inicialmente, os agentes quimioterápicos causem a regressão do tumor, a maioria dos agentes atualmente usada no tratamento do cancro, almeja apenas uma passagem para a progressão do tumor. Portanto, em muitas ocasiões, após o tratamento com um ou mais agentes quimioterápicos, um tumor desenvolve resistência a múltiplos fármacos e não mais responde positivamente ao tratamento. Uma das vantagens de inibir a atividade da Hsp90 é que diversas de suas proteínas clientes, que são em maioria proteínas cinases ou fatores de transcrição envolvidos na transdução de sinal, mostraram estar envolvidas na progressão do cancro. Assim, a inibição da Hsp90 proporciona um método para causar curto-circuito em diversas passagens para a progressão do tumor, simultaneamente. Portanto, acredita-se que o

tratamento do cancro com um inibidor de Hsp90 da invenção, separado ou em combinação com outros agentes quimioterápicos, é mais provável resultar na regressão ou eliminação do tumor, e menos provável resultar no desenvolvimento de tumores mais agressivos resistentes a múltiplos fármacos do que outras terapêuticas atualmente disponíveis.

Numa forma de realização, os compostos da invenção podem ser administrados com agentes que são inibidores de tirosina cinase (por exemplo, gefitinib ou erlotinib, que inibem atividade de EGFR de tirosina cinase). Em outra forma de realização, os compostos da invenção podem ser administrados a pacientes cujo cancro tenha tornado-se resistente a um inibidor de tirosina cinase (por exemplo, gefitinib ou erlotinib). Nesta forma de realização, os compostos da invenção podem ser administrados em separado ou em combinação com o inibidor de tirosina cinase.

Em outra forma de realização, os compostos da invenção são úteis para tratar pacientes com cancros hematológicos que têm se tornado resistentes a Imatinib, um agente quimioterápico que age por meio da inibição de atividade de tirosina cinase de Bcr-Abl. Em pacientes com LMC na fase crónica, bem como numa crise de blastos, tratamento com Imatinib tipicamente induzirá remissão. No entanto, em muitos casos, particularmente em aqueles pacientes que estiveram numa crise de blastos antes da remissão, a remissão não é duradoura porque a proteína de fusão de Bcr-Abl desenvolve mutações no domínio de tirosina cinase que fazem com que seja resistente a Imatinib. (Veja-se Nimmanapalli, *et al.*, *Cancer Research* (2001), 61:1799-1804; e Gorre, *et al.*, *Blood* (2002), 100:3041-3044). Os compostos da invenção agem por meio da inibição da atividade de Hsp90, que interrompe complexos de Bcr-Abl/Hsp90. Quando

Bcr-Abl não está complexado a Hsp90, é rapidamente degradado. Portanto, os compostos da invenção são eficazes no tratamento de leucemias resistentes a Imatinib uma vez que agem através de um mecanismo diferente que Imatinib. Os compostos da invenção podem ser administrados em separado ou com Imatinib em pacientes que têm um cancro associado a Bcr-Abl que não é resistente a Imatinib, ou a pacientes cujo cancro tem se tornado resistente a Imatinib.

Os agentes anti-cancro que podem ser co-administrados com os compostos da invenção incluem Taxol™, também referido como "Paclitaxel", que é um fármaco anti-cancro bem conhecida e que actua aumentando e estabilizando a formação de microtúbulos, e análogos do Taxol™, tal como o Taxotere™. Os compostos que têm o esqueleto básico do taxano como uma característica comiam da estrutura, também mostraram ter capacidade para aprisionar células nas fases G2-M, devido a estabilização ou inibição dos microtúbulos.

Outros agentes anti-cancro que podem ser utilizados em combinação com compostos da invenção incluem, avastina, adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vimblastina, cisplatina, acivicina; aclarubicina; cloridrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; ansacrina; anastrozol; antramomicina; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; bussulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; cloridrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; cloridrato de daunorrubicina; decitabina;

dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; cloridrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; cloridrato de epirrubicina; erbulozol; cloridrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinídeo; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; cloridrato de gemcitabina; hidroxiiureia; cloridrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluindo interleucina II recombinante ou rIL2), interferão alfa-2a; interferão alfa-2b; interferão alfa-n1; interferão alfa-n3; interferão beta-I a; interferão gama-I b; iproplatina; cloridrato de irinotecano; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; cloridrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megéstrol; acetato de melengestrol; melfalana; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxissurano; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipossulfano; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiomicina; prednimustina; cloridrato de procarbazona; puomicina; cloridrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; sintrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; cloridrato de espirogêrmano; espiromustina; espiroplatina;

estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorrelina; cloridrato de tubulozol; mostarda uracilo; uredepa; vaporeótido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; cloridrato de zorubicina.

Outros fármacos anti-cancro que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção incluem: 20-epi-1,25 dihidroxi-vitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; anrubicina; ansacrina; anagrelídeo; anastrozol; andrografolide; inibidores de angiogénese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogénica antidorsal; antiandrogénio, carcinoma prostático; antiestrogénio; antineoplasto; antineoplásico; oligonucleótidos antissense; glicinato de afidicolina; moduladores do gene da apoptose; reguladores de apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminase; assulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados da bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoil-estaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina;

bisnafida; bistraten A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripoxi IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inibidor de derivados de cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína cinase (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorlins; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentanotraquinonas; cicloplatano; cipemicina; ocfosfato de citarabina; fator citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deidrodidemnina B; deslorrelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; diidro-5-azacitidina; 9- dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirriibicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrogénio; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinide; filgrastima; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorrunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina gadolínio; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores da gelatinase; gemeitabina; inibidores de glutatona; hepsulfano; herregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos imunoestimulantes; inibidor de recetor do Fator-1 do

crescimento do tipo insulina, agonistas de interferão; interferões; interleucinas; iobenguana; iododoxorrubicina; 4-ipomeanol; iroplacto; irsogladina; isobengazol; iso-homohalicondrina B; itasetrona; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolestatina; letrozol; fator de inibição da leucemia; interferão-alfa de leucócito; leuprolida+estrogénio+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina linear; péptido dissacárido lipofílico; compostos de platina lipofílica; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxorribina; lurtotecan; texafirina lutétio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores de metaloproteinase de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de dupla hélice mal emparelhado; mitoguazona; mitolactol; análogos da mitomicina; mitonafida; fator de crescimento saporina de fibroblasto de mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal, gonadotrofina coriônica humana; lípido monofosforílico A + parede celular sk de micobactéria; mopidamol; inibidor de gene de resistência a múltiplos fármacos; terapêutica baseada no supressor-1 de múltiplos tumores; agente mostarda anti-cancro; micaperóxido B; extracto de parede de célula micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafarrelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorrubicina; ácido neridrónico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nítróximo; nitrulina; 06-benzilguanina; octreótido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondanssetrona; oracina; indutor de citocina

oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polissulfato de pentosan sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrom; perfosfamida; álcool perilílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor de ativador de plasminogénio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bisacridona; prostaglandina J2; inibidores de proteassoma; modulador imuno baseado na proteína A; inibidor da proteína cinase C; inibidores da proteína cinase C, microalgal; inibidores da proteína tirosina fosfatase; inibidores de purina nucleósido fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxietileno piridoxilado, antagonistas de raf; raltitrexed; ramossetrona; inibidores da proteína ras farnesil transferase; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato do rénio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; roituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona BI; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor 1 derivado de senescência; oligonucleótidos de sentido; inibidores de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal; proteína ligante de antigénio de cadeia lateral; sizofirana; sobuzoxano; borocaptato de sódio; acetato de fenilo sódico; solverol; proteína ligante de somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de célula estaminal; inibidores de divisão de célula estaminal; estipiamida; inibidores da estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido

intestinal vasoativo superativo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminaglicanas sintéticas; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; trombopoietina mimética; timalfasina; agonista-recetor de timopietina; timotrinano; hormona estimulante da tiroide; etil-etiopurpurina de estanho; tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; fator de célula estaminal totipotente; inibidores de tradução ou translação; tretinoína; triacetiluridina; tricirribina; trimetrexato; triptorrelina; tropissetrona; turosteride; inibidores da tirosina cinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; fator inibidor do crescimento derivado de sinusurogenital; antagonistas do recetor de urocina; vapreotide; variolin B; sistema vetor, terapêutica do gene eritrócito; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; e zinostatina estimalamer. Os fármacos anti-cancro preferidos são 5-fluorouracil e leucovorina.

Outros agentes quimioterápicos que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, agentes alquilantes, antimetabólitos, produtos naturais ou hormonas. Exemplos de agentes alquilantes úteis para o tratamento ou prevenção de malignidades da célula-T nos métodos e composições da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, mostardas de azoto (por exemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por exemplo, bussulfano), nitrosureias (por exemplo, carmustina, lomustina, etc.), ou triazenos (decarbazona, etc.). Exemplos de antimetabólitos úteis para o tratamento ou

prevenção de malignidades da célula-T para utilização nos métodos e composições da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, análogos do ácido fólico (por exemplo, metotrexato), ou análogos de pirimidina (por exemplo, citarabina), análogos da purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Exemplos de produtos naturais úteis para o tratamento ou prevenção das malignidades da célula-T nos métodos e composições da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, os alcaloides vinca (por exemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por exemplo, etopósido), antibióticos (por exemplo, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por exemplo, L-asparaginase) ou modificadores de resposta biológica (por exemplo, interferão alfa).

Exemplos de agentes alquilantes que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, mostardas de azoto (por exemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalana, etc.), etilenimina e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por exemplo, bussulfano), nitrosoureas (por exemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), ou triazenos (decarbазina, etc.). Exemplos de antimetabólitos úteis para o tratamento ou prevenção de cancro para utilização nos métodos e composições da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, os análogos do ácido fólico (por exemplo, metotrexato), ou análogos da pirimidina (por exemplo, fluorouracil, floxouridina, citarabina), análogos da purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Exemplos de produtos naturais úteis para o tratamento ou prevenção de cancro para utilização nos métodos e composições da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, os alcaloides vinca (como por exemplo, vinblastina, vincristina), as epipodofilotoxinas (como por

exemplo, etopósido, tenipósido), os antibióticos (por exemplo, actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina), as enzimas (por exemplo, L-asparaginase), ou os modificadores da resposta biológica (por exemplo, interferão alfa). Exemplos de hormonas e antagonistas úteis para o tratamento ou prevenção de cancro para utilização nos métodos e composições da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, os adrenocorticosteroides (por exemplo, prednisona), progestinas (por exemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrogénios (por exemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrogénio (por exemplo, tamoxifeno), androgénios (como por exemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrogénio (por exemplo, flutamida), análogo do hormona libertador de gonadotropina (por exemplo, leuprolida). Outros agentes que podem ser usados nos métodos e composições da invenção para o tratamento ou prevenção de cancro incluem os complexos de coordenação de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina), antracenediona (por exemplo, mitoxantrona), ureia substituída (por exemplo, hidroxí-ureia) derivada de metil hidrazina (por exemplo, procarbazina), supressor de adrenocortical (por exemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Exemplos de agentes anti-cancro que actuam através do aprisionamento das células nas fases G2-M devido à estabilização ou inibição de microtúbulos e que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção, incluem, sem que seja a isso limitado, as seguintes fármacos comercializadas e fármacos em desenvolvimento: Erbulozol (também conhecida como R-55104), Dolastatina 10 (também conhecida como DLS-10 e NSC-376128), Isetionato de Mivobulina (também conhecida como CI-980), vincristina,

NSC-639829, Discodermolida (também conhecida como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, também conhecida como E-7010), Altorrirtinas (também conhecida como Altorrirtina A e Altorrirtina C), Espongistatinas (como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 e Espongistatina 9), cloridrato de Cemadotina (também conhecida como LU-103793 e NSC-D-669356), Epotilonas (como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (também conhecida como desoxiepotilona A ou dEpoA), Epotilona D (também denominada de KOS-862, dEpoB, e desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (também conhecida como BMS-310705), 21-hydroxiepotilona D (também conhecida como Desoxiepotilona F e dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (também conhecida como NSC-654663), Soblidotina (também conhecida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, também conhecida como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, também conhecida como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Sulfato de Vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, também conhecida como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, também conhecida como ILX-651 e LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (também conhecida como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, também conhecida como AVE-8063A e CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, também conhecida como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, e RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (também conhecida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, também conhecida como T-67, TL-138067 e TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, também conhecida como DDE-261 e WHI-261), H10

(Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (também conhecida como BTO-956 e DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, também conhecida como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, também conhecida como MF-569), Narcosina (também conhecida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, também conhecida como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetona de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (também conhecida como NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, também conhecida como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (como por exemplo, Desmetileleuterobina, Desaeleleuterobina, Isoeleuterobina A, e Z-Eleuterobina) > Caribaeosídeo, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilaistina (também conhecida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, também conhecida como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (também conhecida como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Fosfato de Resverastatina sódica, BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes), e SSR-250411 (Sanofi).

7. Agentes Anti-Infeciosos Úteis em Combinação com os Compostos da Invenção

Outros agentes antifúngicos que podem ser co-

administrados com os compostos da invenção incluem, mas não são limitados a, antifúngicos de polieno (por exemplo, anfotericina e nistatina), antifúngicos de azol (por exemplo, cetoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, voriconazol, clotrimazol, econazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, butoconazol, e tioconazol), amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, flucitosina, nicomicina Z, caspofungina, micafungina (FK463), anidulafungina (LY303366), griseofulvina, ciclopiroxolamina, tolnaftato, intratecal, haloprogrina e undecilenato.

Outros agentes antibacterianos que podem ser co-administrados com os compostos da invenção incluem, mas não são limitados a, fármacos de sulfa (por exemplo, sulfanilamida), análogos de ácido fólico (por exemplo, trimetoprim), beta-lactamas (por exemplo, penicilina, cefalosporinas), aminoglicósidos (por exemplo, estreptomicina, kanamicina, neomicina, gentamicina), tetraciclinas (por exemplo, clorotetraciclina, oxitetraciclina e doxiciclina), macrólidos (por exemplo, eritromicina, azitromicina e claritromicina), lincosamidas (por exemplo, clindamicina), estreptograminas (por exemplo, quinupristina e dalfopristina), fluoroquinolonas (por exemplo, ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina), polipéptidos (por exemplo, polimixinas), rifampina, mupirocina, cicloserina, aminociclitol (por exemplo, spectinomomicina), glicopéptidos (por exemplo, vancomicina), oxazolidinones (por exemplo, linezolid), ribossomas, cloramfenicol, ácido fusídico e metronidazol.

Outros agentes antivirais que podem ser co-administrados com os compostos da invenção incluem, mas não são limitados a, Entricitabina (FTC); Lamivudina (3TC); Carbovir; Aciclovir; Interferão; Famciclovir; Penciclovir;

Zidovudina (AZT); Didanosina (ddI); Zalcitabina (ddC); Stavudina (d4T); Tenofovir DF (Viread); Abacavir (ABC); L-(-)-FMAU; pró-fármacos L-DDA de fosfato; nucleósidos β -D-dioxolano tais como β -D-dioxolanil-guanina (DG), β -D-dioxolanil-2,6-diaminopurina (DAPD) e β -D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP); inibidores de RT não nucleósidos tais como Nevirapina (Viramune), MKC-442, Efavirenz (Sustiva), Delavirdina (Rescriptor); inibidores de protease tais como Amprenavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Indinavir, Kaletra, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, AZT, DMP-450; tratamentos de combinação tais como Epzicom (ABC+3TC), Trizivir (ABC+3TC+AZT) e Truvada (FTC+Viread); Omega IFN (BioMedicines Inc.); BILN-2061 (Boehringer Ingelheim); Summetrel (Endo Pharmaceuticals); Roferon A (F. Hoffman-La Roche); Pegasys (F. Hoffman-La Roche); Pegasys/Ribaravin (F. Hoffinan-La Roche); CellCept (F. Hoffman-La Roche); Wellferon (GlaxoSmithKline); Albuferão- α (Human Genome Sciences); Levovirina (ICN Pharmaceuticals); IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals); IP-501 (Indevus Pharmaceuticals); Actimmune (InterMune); Infergen A (InterMune); ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals); JTK-003 (Japan Tobacco); Pegasys/Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Civacir (Nabi Biopharmaceuticals); Intrão A/Zadaxina (RegeneRx); Levovirina (Ribapharm); Viramidina (Ribapharm); Heptazyme (Ribozyme Pharmaceuticals); Intrão A (Schering-Plough); PEG-Intron (Schering-Plough); Rebetron (Schering-Plough); Ribavirin (Schering-Plough); PEG-Intron/Ribavirin (Schering-Plough); Zadazim (SciClone); Rebif (Serono); IFN- β /EMZ701 (Transition Therapeutics); T67 (Tularik Inc.); VX-497 (Vertex Pharmaceuticals); VX-950/LY-570310 (Vertex Pharmaceuticals); Omniferon (Viragen); XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals); SCH 503034 (Schering-Plough); isatoribina e os seus pró-fármacos ANA971 e ANA975 (Anadys); R1479 (Roche Biosciences); Valopicitabina (Idenix); NIM811 (Novartis); Actilon (Coley

Pharmaceuticals); Pradefovir (Metabasis Therapeutics); zanamivir; adefovir, adefovir dipivoxil, oseltamivir; vidarabina; ganciclovir; valganciclovir; amantadina; rimantadina; relenza; tamiflu; amantadina; entecavir e pleconaril.

Outros agentes anti-parasíticos que podem ser co-administrados com os compostos da invenção incluem, mas não são limitados a, avermectinas, milbemicinas, lufenuron, imidacloprid, organofosfatos, piretroides, sulfonamidas, iodquinol, furoato de diloxanida, metronidazol, paromicina, azitromicina, quinacrina, furazolidona, tinidazol, ornidazol, colostro bovino, extrato de leucócito dializável bovino, cloroquina, fosfato de cloroquina, diclazuril, eflornitina, paromomicina, pentamidina, pirimetamina, espiramicina, trimetoprim-sulfametoxazol, albendazol, quinina, quinidina, tetraciclina, pirimetamina-sulfadoxina, mefloquina, doxiciclina, proguanil, clindamicina, suramina, melarsoprol, diminazene, nifurtimox, spiroarsoranos, cetoconazol, terbinafina, lovastatina, estibobgluconato de sódio, N-metilglucamina antimonato, anfotericina B, alopurinol, itraconazol, sulfadiazina, dapsona, trimetrexato, claritromicina, roxitromicina, atovaquona, aprinocid, tinidazol, mepacrina cloridrato, emetina, poliaminopropilo biguanida, paromomicina, benzimidazol, praziquantel e albendazol.

8. Agentes Anti-Inflamatórios Não Esteroidais ou Esteróide ou Úteis Em Combinação Com os Compostos da Invenção

Numa forma de realização, em relação a condições autoimunes, alérgicas e inflamatórias, o outro agente terapêutico pode ser um esteroide ou um agente anti-inflamatório não esteroidal. Particularmente agentes anti-

inflamatórios não esteroidais úteis incluem, mas não são limitados a, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxen, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufen, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozin, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofenóico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetin, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam; derivados de ácido salicílico, incluindo aspirina, salicilato de sódio, trisalicilato colina de magnésio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina e olsalazina; derivados de para-aminofenol incluindo acetaminofen e fenacetin; indol e ácidos indeno acéticos incluindo indometacina, sulindaco e etodolaco; ácidos heteroaril acéticos incluindo tolmetina, diclofenaco e ceterolaco; ácidos antranílicos (fenamatos) incluindo ácido mefenâmico e ácido meclofenâmico; ácidos enólicos incluindo oxicams (piroxicam, tenoxicam); e pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); e alcanonas, incluindo nabumetona; e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos e misturas dos mesmos. Para uma descrição mais pormenorizada dos AINE, veja-se Paul A. Insel, Analgesic- Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff e Raymond W. Ruddon eds., 9a ed 1996) e Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19a ed. 1995).

De particular relevância a distúrbios alérgicos, o

outro agente terapêutico pode ser um anti-histamínico. Anti-histamínicos úteis incluem, mas não são limitados a, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desloratadina, difenhidramina, clorfeniramina, clorciclizina, pirilamina, prometazina, terfenadina, doxepina, carbinoxamina, clemastina, tripelennamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, azelastina, levocabastina e misturas dos mesmos. Para uma descrição mais pormenorizada de anti-histamínicos, veja-se Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651-57, 10^a ed).

Outros agentes imunossupressores incluem glucocorticoides, corticosteroides (tais como Prednisona ou Solumedrol), bloqueadores de célula T (tais como ciclosporina A e FK506), análogos de purina (tais como azatioprina (Imuran)), análogos de pirimidina (tais como arabinósido de citosina), agentes alquilantes (tais como mostarda de azoto, mostarda de fenilalanina, buslfan e ciclofosfamida), análogos de ácido fólico (tais como aminopterina e metotrexato), antibióticos (tais como rapamicina, atinomicina D, mitomicina C, puramicina, e cloranfenicol), IgG humana, globulina antilinfócito (ALG), e anticorpos (tais como anti-CD3 (OKT3), anti-CD4 (OKT4), anti-CD5, anti-CD7, recetor anti-IL-2, anti-alfa/beta TCR, anti-ICAM-1, anti-CD20 (Rituxan), anti-IL-12 e anticorpos a imunotoxinas.

E. Composições e Métodos para Administrar Terapêuticas

A presente invenção proporciona composições para tratamento, profilaxia e melhoria de distúrbios proliferativos, como o cancro. Numa forma de realização específica, uma composição compreende um ou mais compostos

da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, clatrato, hidrato ou pró-fármaco dos mesmos. Em outra forma de realização, uma composição da invenção compreende um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos diferentes de um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, clatrato, hidrato e pró-fármaco dos mesmos. Em outra forma de realização, uma composição da invenção compreende um ou mais compostos da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, clatrato, hidrato ou pró-fármaco dos mesmos, e um ou mais outros agentes profiláticos ou terapêuticos. Em outra forma de realização, a composição compreende um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, clatrato, hidrato, ou pró-fármaco dos mesmos, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis.

Numa forma de realização preferida, uma composição da invenção é uma composição farmacêutica ou uma simples forma farmacêutica unitária. As composições farmacêuticas e formas farmacêuticas da invenção compreendem um ou mais ingredientes ativos em quantidades relativas e formulados de uma tal maneira, que uma determinada composição farmacêutica ou forma farmacêutica pode ser usada para tratar ou prevenir distúrbios proliferativos, como o cancro. As composições farmacêuticas e formas farmacêuticas preferidas compreendem um composto, ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, sal, solvato, clatrato, hidrato, ou pró-fármaco dos mesmos, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes ativos adicionais.

As composições farmacêuticas podem ser usadas em terapêutica, por exemplo, para tratar um mamífero com uma infecção. Numa forma de realização, a composição farmacêutica inclui um ou mais agentes terapêuticos adicionais, tais como um ou mais agentes anti-infecciosos

adicionais.

Em outra forma de realização, a presente invenção é a utilização de um composto de qualquer uma das fórmulas reveladas no presente documento para o fabrico de um medicamento para tratar um mamífero com uma infeção.

Em outra forma de realização da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um composto representado por qualquer uma das fórmulas reveladas no presente documento e um portador farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas podem ser usadas em terapêutica, por exemplo, para tratar um mamífero com um distúrbio inflamatório ou imune. Numa forma de realização, a composição farmacêutica inclui um ou mais agentes terapêuticos adicionais, tais como um ou mais agentes anti-inflamatórios adicionais ou um ou mais imunossuppressores.

Em outra forma de realização, a presente invenção é a utilização de um composto de qualquer uma das fórmulas reveladas no presente documento para o fabrico de um medicamento para tratar um mamífero com um distúrbio inflamatório ou autoimune ou para o tratamento de um mamífero em necessidade de imunossupressão.

Uma composição farmacêutica da invenção é formulada para ser compatível com sua via de administração pretendida. Exemplos de vias de administração incluem, sem que seja a isso limitado, a via parentérica, por exemplo, intravenosa, intradérmica, subcutânea, oral (por exemplo, inalação), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosal, e administração pela via rectal. Numa forma de realização específica, uma composição é formulada de acordo com procedimentos de rotina, como uma composição farmacêutica adaptada para administração num ser humano, por via

intravenosa, subcutânea, intramuscular, oral, intranasal ou tópica. Numa forma de realização preferida, uma composição farmacêutica é formulada de acordo com procedimentos de rotina para a administração subcutânea a seres humanos.

As formas simples de dosagem unitária da invenção são apropriadas para administração a um paciente pelas vias oral, mucosa (por exemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, ou rectal), parentérica (por exemplo, subcutânea, intravenosa, injeção em dose maciça, intramuscular, ou intra-arterial), ou transdérmica. Exemplos de formas farmacêuticas incluem, sem que seja a isso limitado: comprimidos; pílulas; cápsulas, como, cápsulas de gelatina elástica macia; lâminas em forma de selo; trociscos; pastilhas; dispersões; supositórios; unguentos; cataplasmas (papas); pastas; pós; bandagens; cremes; emplastros; soluções; adesivos; aerossóis (por exemplo, spray nasal ou inaladores); géis; formas farmacêuticas líquida apropriadas para administração a um paciente, por via oral ou pela mucosa, incluindo suspensões (por exemplo, suspensões líquidas aquosas ou não aquosas, emulsões de óleo em água, ou emulsões líquidas de água em óleo), soluções e elixires; formas farmacêuticas líquida apropriadas para administração a um paciente pela via parentérica; e sólidos estéreis (por exemplo, sólidos cristalinos ou amorfos) que podem ser reconstituídos para proporcionar formas farmacêuticas líquida apropriadas para administração a um paciente pela via parentérica.

A composição, formato e tipo de formas farmacêuticas da invenção irão variar, tipicamente, dependendo da sua utilização. Por exemplo, uma forma farmacêutica apropriada para administração pela mucosa pode conter uma pequena quantidade de ingrediente(s) ativo(s), diferentemente de uma forma farmacêutica oral usada para tratar a mesma

indicação. Esse aspecto da invenção ficará rapidamente evidente para os peritos na especialidade. Veja-se, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990), 18^a. edição, Mack Publishing, Easton PA.

As composições farmacêuticas e formas farmacêuticas típicas compreendem um ou mais excipientes. Os excipientes apropriados são bem conhecidos pelos peritos na especialidade de farmácia, e exemplos não limitativos dos excipientes apropriados são aqui fornecidos. Se um excipiente específico for apropriado para incorporação numa composição farmacêutica ou forma farmacêutica, isto irá depender de uma variedade de fatores bem conhecidos na técnica, incluindo, sem que seja a isso limitado, a maneira que a forma farmacêutica será administrada a um paciente. Por exemplo, as formas farmacêuticas oral, como os comprimidos, podem conter excipientes não apropriados para utilização em formas farmacêuticas parentérica.

A capacidade de adequação de um excipiente específico também pode depender dos ingredientes ativos específicos da forma farmacêutica. Por exemplo, a degradação de alguns ingredientes ativos pode ser acelerada por alguns excipientes, como a lactose, ou quando expostos à água. Os ingredientes ativos que compreendem as amins primárias ou secundárias (por exemplo, N-desmetilvenlafaxina e N,N-didesmetilvenlafaxina) são particularmente suscetíveis a essas degradações aceleradas. Consequentemente, a presente invenção abrange composições farmacêuticas e formas farmacêuticas que contêm pouca, ou se houver, lactose. Como é usado no presente documento, o termo "isento de lactose" significa que a quantidade de lactose presente, se ocorrer, é insuficiente para aumentar substancialmente a velocidade de degradação de um ingrediente ativo. As composições da invenção isentas de lactose podem compreender excipientes

que são bem conhecidos na técnica e estão relacionados, por exemplo, na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) SP (XXI)/NF (XVI). Em geral, as composições isentas de lactose compreendem ingredientes ativos, um aglutinante/agente de carga e um lubrificante em quantidades farmacologicamente compatíveis e farmacologicamente aceitáveis. As formas preferidas de dosagem isenta de lactose compreendem ingredientes ativos, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado e estearato de magnésio.

A presente invenção também abrange composições farmacêuticas anidras e formas farmacêuticas que compreendem ingredientes ativos, uma vez que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5 %) é amplamente aceita nas técnicas farmacêuticas como um meio de simular armazenagem a longo prazo, a fim de determinar características, como o tempo de armazenagem ou a estabilidade das formulações ao longo do tempo. Veja-se, por exemplo, Jens T. Carstensen (1995), "Drug Stability; Principles & Practice", 2^a. Edição, Maree Dekker, NY, NY, 379-80. De fato, a água e calor aceleram a degradação de alguns compostos. Assim, o efeito da água sobre uma formulação pode ser de grande significância, uma vez que a umectação e/ou umidade são comumente encontradas durante a fabricação, manuseio, embalagem, armazenagem, remessa e utilização das formulações.

As composições farmacêuticas anidras e formas farmacêuticas da invenção podem ser preparadas usando ingredientes anidros ou de baixo teor de umectação e umidade e condições de baixa umectação e baixa umidade. As composições farmacêuticas e formas farmacêuticas que compreendem lactose e pelo menos um ingrediente ativo que compreenda uma amina primária ou secundária são,

preferencialmente, anidras, caso seja esperado contacto substancial com umectação e/ou umidade durante o fabrico, embalagem e/ou armazenagem.

Uma composição farmacêutica anidra deve ser preparada e armazenada de maneira que sua natureza anidra seja mantida. Da mesma maneira, as composições anidras são preferencialmente embaladas usando materiais conhecidos, a fim de prevenir a exposição à água, de maneira que estas possam ser incluídas em kits de formulação apropriada. Exemplos de embalagens apropriadas incluem, sem que seja a isso limitado, lâminas metálicas, plásticos, recipientes de dose unitária (por exemplo, frascos), invólucros tipo bolha e invólucros tipo tira, que sejam hermeticamente selados.

A invenção também abrange as composições farmacêuticas e formas farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos que reduzem a velocidade pela qual um ingrediente ativo irá se decompor. Esses compostos, que aqui são designados como "estabilizante", incluem, sem que seja a isso limitado, os antioxidantes, tais como, ácido ascórbico, tampões de pH ou tampões de sal.

1) Formas Farmacêuticas Oraís

As composições farmacêuticas da invenção que são adequadas para administração oral podem ser apresentadas como formas farmacêuticas distintas, como, sem que seja a isso limitado, comprimidos (por exemplo, comprimidos mastigáveis), pílulas, cápsulas e líquidos (por exemplo, xaropes aromatizados). Essas formas farmacêuticas contêm quantidades predeterminadas de ingredientes ativos e podem ser preparadas por métodos farmacológicos bem conhecidos pelos peritos na especialidade. Veja-se, em geral, "Remington's Pharmaceutical Sciences", (1990), 18^a. Edição,

Mack Publishing, Easton PA.

As formas típicas de dosagem oral da invenção são preparadas pela combinação de ingrediente(s) ativo(s) numa mistura com pelo menos um excipiente, de acordo com as técnicas convencionais de preparação de composição farmacêutica. Os excipientes podem ter uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Por exemplo, os excipientes apropriados para utilização formas farmacêuticas orais líquidas ou de aerossol incluem, sem que seja a isso limitado, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes e agentes de coloração. Exemplos de excipientes apropriados para utilização em formas sólidas de dosagem oral (por exemplo, pó, comprimidos, cápsulas e pílulas) incluem, sem que seja a isso limitado, amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes granuladores, lubrificantes, aglutinantes e agentes de desintegração.

Devido à facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam as mais vantajosas formas unitárias de dosagem oral, em cujo caso, os excipientes sólidos são utilizados. Caso seja desejado, os comprimidos podem ser revestidos por meio de técnicas padrão, aquosas ou não aquosas. Essas formas farmacêuticas podem ser preparadas por quaisquer métodos farmacológicos. Em geral, as composições farmacêuticas e formas farmacêuticas são preparadas por meio de mistura uniforme e intensa dos ingredientes ativos com veículos líquidos, veículos sólidos divididos finamente, ou ambos e, em seguida, modelando o produto na apresentação desejada, caso necessário.

Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldagem. Os comprimidos podem ser produzidos

por compressão dos ingredientes ativos. Numa máquina apropriada, em forma de circulação livre, tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um excipiente. Os comprimidos moldados podem ser feitos através de moldagem numa máquina apropriada, mediante uma mistura do composto em pó, umedecido com um diluente líquido inerte.

Exemplos de excipientes que podem ser usados em formas farmacêuticas oral da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, aglutinantes, agentes de carga, agentes de desintegração e lubrificantes. Os aglutinantes apropriados para utilização em composições farmacêuticas e formas farmacêuticas incluem, sem que seja a isso limitado, amido de milho, amido de batata ou outros amidos, gelatina, gomas naturais e sintéticas, tal como, goma arábica, alginato de sódio, ácido algínico, outros alginatos, tragacanto em pó, goma guar, celulose e seus derivados (por exemplo, etil celulose, acetato de celulose, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulose microcristalina e misturas das mesmas.

As formas apropriadas de celulose microcristalina incluem, sem que seja a isso limitado, os materiais comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-10 5 (disponível na FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), e misturas dos mesmos. Um aglutinante específico é uma mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica, comercializado como AVICEL RC-581. Adequados excipientes ou aditivos anidros ou de baixa umidade incluem AVICEL-PH-103J e Amido 1500 LM.

Exemplos de agentes de carga apropriados para

utilização nas composições farmacêuticas e formas farmacêuticas no presente documento reveladas incluem, sem que seja a isso limitado, talco, carbonato de cálcio (por exemplo, grânulos ou pó), celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caulim, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos. O aglutinante ou agente de carga usado nas composições farmacêuticas da invenção está tipicamente presente em quantidade de cerca de 50 a cerca de 99 % em peso da composição farmacêutica ou forma farmacêutica.

Os agentes de desintegração são usados nas composições da invenção para proporcionar comprimidos que se desintegram quando expostos a um ambiente aquoso. Os comprimidos que contêm demasiada quantidade de agentes de desintegração podem se desintegrar na armazenagem, enquanto aqueles que contêm pouco desintegrante não podem se desintegrar numa velocidade desejada ou sob as condições desejadas. Assim, uma quantidade suficiente de desintegrante, que não seja muita nem pouca, que possa prejudicialmente alterar a libertação dos ingredientes ativos, deve ser usada para produzir formas sólidas de dosagem oral da invenção. A quantidade de desintegrante usado varia de acordo com o tipo de formulação e está prontamente disponível para aqueles peritos na especialidade. As composições farmacêuticas típicas compreendem entre cerca de 0/5 a cerca de 15 % em peso de desintegrante, preferivelmente, entre cerca de 1 a cerca de 5 % em peso de desintegrante.

Os agentes de desintegração que podem ser usados nas composições farmacêuticas e formas farmacêuticas da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, ágar-ágar, ácido alginico, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, crospovidona,

poliacrilina potássica, glicolato de amido sódico, amido de batata ou tapioca, outros amidos, amido pré-gelatinizado, outros amidos, argilas, alginas, celuloses, gomas e misturas dos mesmos.

Os lubrificantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas e formas farmacêuticas da invenção incluem, sem que seja a isso limitado, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenoglicol, outros glicóis, ácido esteárico, sulfato de lauril sódico, talco, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de caroço de algodão, óleo de girassol, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etilo, laureato de etilo, ágar e misturas dos mesmos. Lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, um gel de sílica siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co., Baltimore, MD), um aerossol coagulado de sílica sintética (comercializado por Degussa Co., Plano, TX), CAB-O-SIL (um produto de dióxido de silício pirogênico comercializado pela Cabot Co., Boston, MA) e misturas dos mesmos. Caso sejam usados lubrificantes, esses são tipicamente usados numa quantidade inferior a cerca de 1 % em peso das composições farmacêuticas ou formas farmacêuticas, nas quais são aqui incorporados.

2) Formas Farmacêuticas de Liberação Controlada

Os ingredientes ativos da invenção podem ser administrados por meio de liberação controlada ou por dispositivos de liberação que são bem conhecidos pelos peritos na especialidade. Exemplos incluem, sem que seja a isso limitado, aqueles descritos nos documentos de Patentes U.S. N°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; e

4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120,548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, e 5.733.566. Essas formas farmacêuticas podem ser usadas para proporcionar libertação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes ativos, usando, por exemplo, hidropilmetil celulose, outros polímeros matrizes, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos de multicamada, micropartículas, lipossomas, microesferas, ou uma combinação dos mesmos, para proporcionar o perfil de libertação desejada em proporções variadas. As formulações de libertação controlada adequadas, conhecidas pelos peritos na especialidade, incluindo aquelas aqui descritas, podem ser prontamente selecionadas para utilização com os ingredientes ativos da invenção. Assim, a invenção abrange formas farmacêuticas unitárias simples para administração oral, tal como, sem que seja a isso limitado, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel e pílulas, que são adaptados para libertação controlada.

Todos os produtos farmacêuticos de libertação controlada têm um objectivo comum de melhorar a terapêutica com fármaco, em relação àquela alcançada por seus concorrentes de libertação não controlada. De modo ideal, a utilização de uma preparação optimamente projectada de libertação controlada num tratamento médico é caracterizado pela utilização de uma quantidade mínima de substância do fármaco, para curar ou controlar a condição doentia no menor tempo possível. As vantagens das formulações de libertação controlada incluem a atividade prolongada do fármaco, redução da frequência da dosagem e aumento de aceitação pelo paciente.

A maioria das formulações de libertação controlada é projectada para liberar inicialmente uma quantidade do fármaco (ingrediente ativo) que produz imediatamente o

efeito terapêutico desejado, e libera, gradual e continuamente, as outras quantidades do fármaco para manter esse nível de efeito terapêutico ou profilático, por um período de tempo mais prolongado. Com a finalidade de manter esse nível constante do fármaco no corpo, o fármaco deve ser libertado na forma farmacêutica a uma taxa que irá substituir a quantidade do fármaco que está a ser metabolizada e excretada do corpo. A libertação controlada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por diversas condições incluindo, sem que seja a isso limitado, o pH, temperatura, enzimas, água ou outras condições fisiológicas ou os compostos.

Uma formulação específica de libertação prolongada da presente invenção compreende uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz de um composto, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, hidrato, clatrato, ou pró-fármaco dos mesmos, em partículas esferoides que também compreendem celulose microcristalina e, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulose revestida com uma mistura de etilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. Essas formulações de libertação prolongada podem ser preparadas de acordo com a Patente U.S. N° 6.274.171.

Uma formulação específica de libertação prolongada da presente invenção compreende entre cerca de 6 % a cerca de 40 % de um composto, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, hidrato, clatrato, ou pró-fármaco dos mesmos, de cerca de 50 % a cerca de 94 % em peso de celulose microcristalina, NF, e, opcionalmente, de cerca de 0,25 % a cerca de 1 % em peso de hidroxipropilmetilcelulose, USP, onde as partículas esferoides são revestidas com uma composição de revestimento de filme que compreende etilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose.

3) Formas farmacêuticas Parentéricas

As formas farmacêuticas parentéricas podem ser administradas a pacientes por diversas vias, incluindo, sem que seja a isso limitado, subcutânea, intravenosa (incluindo injeção em *bolus*), intramuscular e intra-arterial. Devido ao fato de que a sua administração tipicamente se desvia das defesas naturais do paciente contra contaminantes, as formas farmacêuticas parentéricas são preferencialmente estéreis ou capazes de ser esterilizadas antes da administração a um paciente. Exemplos de formas farmacêuticas parentéricas incluem, sem que seja a isso limitado, soluções prontas para injeção, produtos secos prontos para ser dissolvidos ou suspensos num veículo farmacêuticamente aceitável para injeção, suspensões prontas para injeção e emulsões.

Os veículos apropriados que podem ser usados para proporcionar as formas farmacêuticas parentéricas da invenção são bem conhecidos pelos peritos na especialidade. Os exemplos incluem, sem que seja a isso limitado: água para injeção, USP; veículos aquosos, tal como, sem que seja a isso limitado, injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de dextrose, injeção de dextrose e cloreto de sódio e injeção de Ringer lactatada; veículos miscíveis em água, tais como, sem que seja a isso limitado, álcool etílico, polietilenoglicol e polipropilenoglicol; e veículos não aquosos, tais como, sem que seja a isso limitado, óleo de milho, óleo de caroço de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, oleato de etilo, miristato de isopropilo e benzoato de benzilo.

Os compostos que aumentam a solubilidade de um ou mais dos ingredientes ativos aqui revelados também podem ser incorporados nas formas farmacêuticas parentéricas da

invenção.

4) Formas Farmacêuticas Transdérmica, Tópica e pela Mucosa

As formas farmacêuticas da invenção, transdérmica, tópica e pela mucosa, incluem, sem que seja a isso limitado, soluções oftálmicas, sprays, aerossóis, cremes, loções, unguentos, géis, soluções, emulsões, suspensões, ou outras formas conhecidas por um especialista na técnica. Veja-se, por exemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", (1980 & 1990), 16^a. e 18^a. Edições, Mack Publishing, Easton PA e "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", (1985), 4^a. Edição, Lea & Febiger, Filadélfia. As formas farmacêuticas apropriadas para tratar tecidos da mucosa dentro da cavidade oral podem ser formuladas como anti-sépticos de utilização bucal ou como géis orais. Além disso, as formas farmacêuticas transdérmicas incluem emplastos do "tipo reservatório" ou "tipo matriz", que podem ser aplicados na pele e usados por um período de tempo específico, de maneira a permitir a penetração de uma quantidade desejada dos ingredientes ativos.

Os excipientes apropriados (por exemplo, veículos e diluentes) e outros materiais que podem ser usados para proporcionar formas farmacêuticas transdérmica, tópica, e pela mucosa, abrangidas pela presente invenção, são bem conhecidos pelos especialistas nas técnicas farmacêuticas e dependem do tecido específico ao qual uma determinada composição farmacêutica ou forma farmacêutica será aplicada. Levando esse fato em consideração, os excipientes típicos incluem, sem que seja a isso limitado, água, acetona, etanol, etilenoglicol, propilenoglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, óleo mineral e misturas dos mesmos, de modo a formar

loções, tinturas, cremes, emulsões, géis ou unguentos, que são não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis. Emolientes ou umectantes também podem ser adicionados às composições farmacêuticas e formas farmacêuticas, caso seja desejado. Exemplos desses ingredientes adicionais são bem conhecidos na técnica, veja-se, por exemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", (1980 & 1990), 16^a. e 18^a. Edições, Mack Publishing, Easton PA.

Dependendo do tecido específico a ser tratado, podem ser usados componentes adicionais, antes, junto ou após o tratamento com os ingredientes ativos da invenção. Por exemplo, intensificadores de penetração podem ser usados para auxiliar na libertação dos ingredientes ativos no tecido. Os intensificadores de penetração apropriados incluem, sem que seja a isso limitado: acetona; diversos tipos de álcool, tais como, etanol, oleílico e tetrahidrofurílico; sulfóxidos de alquilo, como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenoglicol; pirrolidonas, como polivinilpirrolidona; graus de Kollidon (Povidona, Polividona); ureia e diversos ésteres de açúcar solúveis ou insolúveis em água, como Tween 80 (polissorbato 80) e Span 60 (monoestearato de sorbitan).

O pH de uma composição farmacêutica ou forma farmacêutica, ou do tecido ao qual a composição farmacêutica ou forma farmacêutica está aplicada, também pode ser ajustado para melhorar a libertação de um ou mais ingredientes ativos. Da mesma maneira, a polaridade de um veículo de solvente, sua força iónica ou tonicidade, podem ser ajustadas para melhorar a libertação. Os compostos, como os estearatos, também podem ser adicionados às composições farmacêuticas ou formas farmacêuticas para alterar vantajosamente a hidrofiliabilidade ou lipofiliabilidade

de um ou mais ingredientes ativos, para melhorar a libertação. Nesse sentido, os estearatos podem servir como um veículo de lípido para a formulação, como um agente emulsionante ou tensioativo e como um agente potencializador de libertação ou de penetração. Diferentes sais, hidratos ou solvatos dos ingredientes ativos podem ser usados para ajustar as propriedades da composição resultante.

5) Dosagem e Frequência da Administração

A quantidade do composto ou da composição da invenção, a qual será eficaz na prevenção, tratamento, controlo ou melhoria de distúrbios proliferativos, tal como, cancro, ou um ou mais sintomas dos mesmos, irá variar com a natureza e a gravidade da doença ou condição e com a via pela qual o ingrediente ativo é administrado. A frequência e dosagem também irão variar de acordo com fatores específicos para cada paciente, dependendo da terapêutica específica (por exemplo, agentes terapêuticos ou profiláticos) administrada, da gravidade do distúrbio, da doença ou condição, da via de administração, bem como, da idade, peso corporal, resposta e histórico médico passado do paciente. Doses eficazes podem ser extrapoladas das curvas de dose-resposta derivadas dos sistemas de teste *in vitro* ou de modelo animal. Os regulamentos apropriados podem ser selecionados por um especialista na técnica, ao considerar tais fatores e ao seguir, por exemplo, dosagens relatadas na literatura e recomendadas na publicação "Physician's Desk Reference" (57^a. Edição, 2003).

Os exemplos de doses de uma pequena molécula incluem quantidades em miligramas ou microgramas da pequena molécula por quilograma do indivíduo ou peso de amostra (por exemplo, cerca de 1 micrograma por quilograma a cerca

de 500 miligramas por quilograma, cerca de 100 microgramas por quilograma a cerca de 5 miligramas por quilograma, ou cerca de 1 micrograma por quilograma a cerca de 50 microgramas por quilograma).

Em geral, o intervalo de dose diária de um composto da invenção recomendado para as condições descritas no presente documento, está situada no intervalo de cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg por dia, administrado como uma dose única, uma vez ao dia, preferivelmente, como doses divididas, durante um dia. Numa forma de realização, a dose diária é administrada duas vezes ao dia, dividida em doses iguais. Especificamente, um intervalo de dose diária deve ser de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg por dia, mais especificamente, entre cerca de 10 mg e cerca de 200 mg por dia. Ao monitorizar o paciente, a terapêutica deve ser iniciada com uma dose menor, talvez, de cerca de 1 mg a cerca de 25 mg e, se necessário, aumentada até cerca de 200 mg a cerca de 1000 mg por dia, como uma dose única ou doses divididas, dependendo da resposta global do paciente. Pode ser que, em alguns casos, seja necessário se usar dosagens do ingrediente ativo fora dos intervalos revelados no presente documento, conforme ficará evidente para os peritos na especialidade. Além disso, observa-se que o clínico, ou médico responsável pelo tratamento saberá como e quando interromper, ajustar ou terminar a terapêutica, em conjunto com a resposta individual do paciente.

Diferentes quantidades terapêuticamente eficazes podem ser aplicadas para diferentes distúrbios proliferativos, como será prontamente conhecido pelos peritos na especialidade. Da mesma maneira, quantidades suficientes para prevenir, controlar, tratar ou proporcionar melhoria a esses distúrbios proliferativos, porém, insuficientes para provocar, ou suficientes para reduzir efeitos adversos

associados aos compostos da invenção, são também abrangidas pelas quantidades de dosagem descritas acima e pela programação de frequência de dosagem. Além disso, quando são administradas a um paciente dosagens múltiplas de um composto da invenção, nem todas as dosagens precisam ser as mesmas. Por exemplo, a dosagem administrada ao paciente pode ser aumentada para melhorar o efeito profilático ou terapêutico do composto ou pode ser diminuída para reduzir um ou mais efeitos secundários que um determinado paciente possa estar a sentir.

Numa forma de realização específica, a dosagem da composição da invenção ou de um composto da invenção administrada para prevenir, tratar, controlar, ou proporcionar melhoria de distúrbios proliferativos, tal como, cancro, ou um ou mais sintomas dos mesmos num paciente, é de 150 µg/kg, preferivelmente, 250 µg/kg, 500 µg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, ou 200 mg/kg ou mais do peso corporal de um paciente. Em outra forma de realização, a dosagem da composição da invenção ou de um composto da invenção administrada para prevenir, tratar, controlar, ou proporcionar melhoria de distúrbios proliferativos, tal como, cancro, ou um ou mais sintomas dos mesmos num paciente, deve ser uma dose unitária de 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,1 mg a 12 mg, 0,1 mg a 10 mg, 0,1 mg a 8 mg, 0,1 mg a 7 mg, 0,1 mg a 5 mg, 0,1 a 2,5 mg, 0,25 mg a 20 mg, 0,25 a 15 mg, 0,25 a 12 mg, 0,25 a 10 mg, 0,25 a 8 mg, 0,25 mg a 7 mg, 0,25 mg a 5 mg, 0,5 mg a 2,5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 8 mg, 1 mg a 7 mg, 1 mg a 5 mg, ou 1 mg a 2,5 mg.

As dosagens de agentes profiláticos ou terapêuticos diferentes dos compostos da invenção, os quais foram ou são usados atualmente para prevenir, tratar, controlar ou

proporcionar melhoria para distúrbios proliferativos, tal como, cancro, ou um ou mais sintomas dos mesmos, podem ser usadas como terapêuticas combinadas da invenção. Preferencialmente, dosagens menores que aquelas que foram ou estão a ser atualmente usadas para prevenir, tratar, controlar ou proporcionar melhoria para distúrbios proliferativos, ou um ou mais sintomas dos mesmos, são usadas como terapêuticas combinadas da invenção. As dosagens recomendadas de agentes atualmente usados para prevenção, tratamento, controlo ou para proporcionar melhoria de distúrbios proliferativos, como o cancro, ou um ou mais sintomas dos mesmos, podem ser obtidas de qualquer referência do estado da técnica, incluindo, sem que seja a isso limitado, Hardman et al., 1996, Editores Goodman & Gilman's "The Pharmacological Basis of Basis of Therapeutics", 9^a. Edição, Mc-Graw-Hill, Nova Iorque; "Physician's Desk Reference (PDR)", 57^a. Edição, 2003, Medicaí Economics Co.,. Inc., Montvale.

Em certas formas de realização, quando os compostos da invenção são administrados em combinação com outra terapêutica, as terapêuticas (por exemplo, agentes profiláticos ou terapêuticos) são administrados com intervalo de menos de 5 minutos, intervalo de menos de 30 minutos, 1 hora de intervalo, cerca de 1 hora de intervalo, cerca de 1 a cerca de 2 horas de intervalo, cerca de 2 horas a cerca de 3 horas de intervalo, cerca de 3 horas a cerca de 4 horas de intervalo, cerca de 4 horas a cerca de 5 horas de intervalo, cerca de 5 horas a cerca de 6 horas de intervalo, cerca de 6 horas a cerca de 7 horas de intervalo, cerca de 7 horas a cerca de 8 horas de intervalo, cerca de 8 horas a cerca de 9 horas de intervalo, cerca de 9 horas a cerca de 10 horas de intervalo, cerca de 10 horas a cerca de 11 horas de intervalo, cerca de 11 horas a cerca de 12 horas de

intervalo, cerca de 12 horas a 18 horas de intervalo, 18 horas a 24 horas de intervalo, 24 horas a 36 horas de intervalo, 36 horas a 48 horas de intervalo, 48 horas a 52 horas de intervalo, 52 horas a 60 horas de intervalo, 60 horas a 72 horas de intervalo, 72 horas a 84 horas de intervalo, 84 horas a 96 horas de intervalo, ou 96 horas a 120 horas de intervalo. Numa forma de realização, duas ou mais terapêuticas (por exemplo, agentes profiláticos ou terapêuticos) são administrados dentro da mesma visita de paciente.

Em certas formas de realização, um ou mais compostos da invenção e uma ou mais outras terapêuticas (por exemplo, agentes profiláticos ou terapêuticos) são ciclicamente administradas. A terapêutica em ciclo envolve a administração de uma primeira terapêutica (por exemplo, um primeiro agente profilático ou terapêutico) por um período de tempo, seguido de administração de uma segunda terapêutica (por exemplo, um segundo agente profilático ou terapêutico) por um período de tempo, seguida da administração de uma terceira terapêutica (por exemplo, um terceiro agente profilático ou terapêutico) por um período de tempo e daí em diante, e repetindo essa administração sequencial, isto é, o ciclo, de maneira a reduzir o desenvolvimento da resistência para um dos agentes, para prevenir ou reduzir os efeitos secundários de um dos agentes, e/ou para melhorar a eficácia do tratamento.

Em certas formas de realização, a administração do mesmo composto da invenção pode ser repetida e as administrações podem ter um intervalo de pelo menos 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 30 dias, 45 dias, 2 meses, 75 dias, 3 meses ou 6 meses. Em outras formas de realização, a administração do mesmo agente profilático ou terapêutico pode ser repetida e a administração pode ter um

intervalo de pelo menos 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 30 dias, 45 dias, 2 meses, 75 dias, 3 meses ou 6 meses.

Numa forma de realização específica, a invenção proporciona um método de prevenção, tratamento, controlo, ou de proporcionar melhoria para distúrbios proliferativos, como o cancro, ou um ou mais sintomas dos mesmos, os referidos métodos que compreende a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo, de uma dose de pelo menos 150 µg/kg, preferencialmente de pelo menos 250 µg/kg, pelo menos 500 µg/kg, pelo menos 1 mg/kg, pelo menos 5 mg/kg, pelo menos 10 mg/kg, pelo menos 25 mg/kg, pelo menos 50 mg/kg, pelo menos 75 mg/kg, pelo menos 100 mg/kg, pelo menos 125 mg/kg, pelo menos 150 mg/kg, ou pelo menos 200 mg/kg ou mais de um ou mais compostos da invenção, uma vez a cada dia, preferivelmente, uma vez a cada 2 dias, uma vez a cada 3 dias, uma vez a cada 4 dias, uma vez a cada 5 dias, uma vez a cada 6 dias, uma vez a cada 7 dias, uma vez a cada 8 dias, uma vez a cada 10 dias, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, ou uma vez ao mês.

F. Outras Formas de Realização

Os compostos da invenção podem ser usados como ferramentas de investigação (por exemplo, para avaliar o mecanismo da ação de novos agentes de fármaco, para isolar alvos de descoberta de novo fármaco usando cromatografia por afinidade, como antigénios num ensaio ELISA ou do tipo ELISA, ou como padrões em ensaios *in vitro* ou *in vivo*). Esses e outras utilizações e formas de realização dos compostos e composições da presente invenção serão evidentes para os peritos na especialidade.

A invenção é definida ainda fazendo-se referência aos

seguintes exemplos, descrevendo com pormenores a preparação dos compostos da invenção. Ficará evidente para os peritos na especialidade que muitas modificações em ambos, nos materiais e em métodos, podem ser realizadas, sem que seja afastado o espírito ou âmbito da invenção. Os seguintes exemplos são estabelecidos para auxiliar o entendimento da invenção e não devem ser interpretados como especificamente limitativos da invenção, descrita e reivindicada no presente documento. Essas variações da invenção, incluindo a substituição de toda a equivalência no presente documento conhecida ou a ser posteriormente desenvolvida, a qual estará dentro do campo de ação dos peritos na especialidade, e as alterações na formulação ou pequenas modificações nos desenhos experimentais, deverão ser consideradas dentro do âmbito da invenção incorporada no presente documento.

EXEMPLOS

Exemplo 1: 2-Etil-6-[5-mercapto-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina-3,5-diol

$^1\text{H-RMN}$ (MeOD): 7,47 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,03 (dd, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,43 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,61 (q, 2H); 0,95 (t, 3H); MS: ião esperado = 367,2; ião observado = 368,1.

2,6-dibromo-3,5-dimetoxipiridina: Um balão foi carregado com 3,5-dimetoxipiridina (13 g; 93 mmol), água (100 ml) e ácido clorídrico concentrado (8 ml; ~1 eq.). A um balão separado foi adicionado brometo de potássio (65 g.), água (200 ml) e ácido sulfúrico (69 g.). A um terceiro balão foi adicionado bromato de potássio (18 g.), e água (1,2 litros). Todos os balões foram agitados até que fique homogêneo. Ao balão com bromato de potássio foi adicionada

a solução contendo brometo de potássio, seguido pela solução contendo o composto de piridina. A reação foi agitada durante dez minutos, e uma solução de sulfito de sódio foi adicionada até que a cor laranja desaparecesse. O sólido foi colhido por funil de Buchner, lavado com água, dissolvido em diclorometano, seco em sulfato de sódio, e evaporado para dar 2,6-dibromo-3,5-dimetoxipiridina (23,3 g; 78 mmol).

6-Bromo-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo: Um balão foi carregado com 2,6-dibromo-3,5-dimetoxipiridina (6,0 g; 20 mmol); cianeto de cobre (I) (2,3 g; 1,3 eq.) e dimetilformamida (30 ml). A reação foi aquecida a 90 °C durante duas horas, e então arrefecida. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo (200 ml), diclorometano (100 ml) e lavada com uma solução aquosa de cloreto de sódio a dois molares (3x200 ml). A camada orgânica foi evaporada, e purificada por meio de cromatografia em coluna para dar uma mistura aproximadamente equimolar de material de partida e 6-Bromo-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo (1,01 g).

6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo: 6-bromo-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo impuro (462 mg; <1,9 mmol) foi dissolvido em tetrahydrofurano (20 ml) sob azoto, e à solução foi adicionado cloreto de 1,3-bis(difenilfosfino)propano de níquel (II) (105 mg; 0,19 mmol). A solução foi arrefecida até 0 °C, e uma solução de brometo de etil magnésio (1,0 molar em THF; 2,7 ml; 1,4 eq.) foi lentamente adicionado. A reação foi agitada durante cinco minutos, e extinta com cloreto de amônio saturado aquoso (10 ml). À reação foi adicionado acetato de etilo (40 ml) e água (40 ml). A camada orgânica foi isolada, seca em sulfato de sódio, evaporada, e purificada por meio de cromatografia em coluna para dar 6-etil-3,5-

dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo (114 mg; 0,6 mmol).

Éster etílico do ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico: Um balão pressurizado foi carregado com 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo (114 mg; 0,6 mmol), etanol anidro (4 ml) e ácido sulfúrico (8 gotas; -1,1 eq.). A reação foi aquecida a 130 °C durante seis dias. A reação foi então evaporada, e ao resíduo foi adicionado solução de carbonato de sódio aquoso a 10 % (4 ml) e diclorometano (6 ml). A reação bruta foi agitada até que todo o sólido tenha sido dissolvido, e a camada orgânica foi isolada, e purificada por meio de cromatografia em coluna para dar éster etílico do ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico (50 mg; 0,21 mmol).

Hidrazida do ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico: Um balão foi carregado com éster etílico do ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico (50 mg.; 0,21 mmol), dioxano (4 ml) e hidrazina (64 mg; 2 mmol). A reação foi aquecida a refluxo durante uma hora, e todos os solventes foram removidos por evaporação. Ao bolo seco foi adicionado acetato de etilo (10 ml) e uma solução de carbonato de sódio aquoso a 10 % (1 ml). A camada orgânica foi isolada, seca com sulfato de magnésio, e evaporada para dar hidrazida do ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico (34 mg.; 0,15 mmol).

5-isotiocianato-1-metil-1H-indol: Um balão foi carregado com 5-amino-1-metil-1H-indol (8,8 g; 60 mmol), tiocarbonil diimidazol (10,7 g; 60 mmol) e acetato de etilo (200 ml). A reação foi aquecida a 50 °C durante cinco minutos, e após o arrefecimento, o solvente foi evaporado. O material bruto foi dissolvido em diclorometano (100 ml) e filtrado através de uma plugue pequeno de sílica gel, que

foi lavado com outra bolus de diclorometano (100 ml). O eluente orgânico foi evaporado para dar 5-isotiocianato-1-metil-1H-indol (8,9g; 47 mmol).

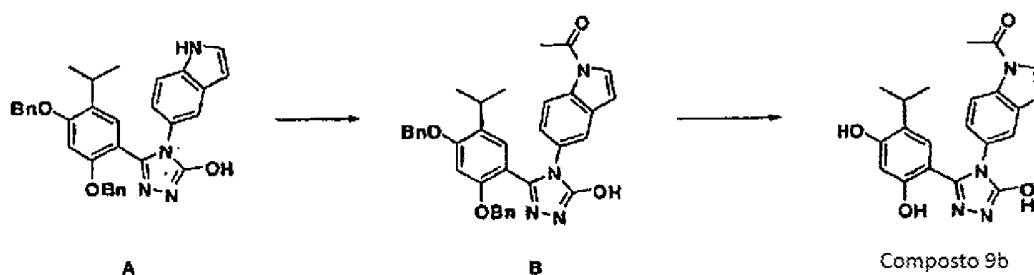
N-[6-Etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxamidil]-N'-(1-Metil-1H-indol-5-il)-tioureia: Um balão foi carregado com hidrazida do ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico (34 mg; 0,15 mmol), 5-isotiocianato-1-metil-1H-indol (28 mg; 0,15 mmol) e etanol (2 ml) e a mistura foi aquecida a refluxo durante três horas. A reação foi então arrefecida, e o precipitado foi filtrado e seco para dar N-[6-Etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxamidil]-N'-(1-Metil-1H-indol-5-il)-tioureia (44 mg; 0,11 mmol).

5-(6-Etil-3,5-dimetoxi-piridin-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol: Um balão foi carregado com N-[6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxamidil]-N'-(1-Metil-1H-indol-5-il)-tioureia (41 mg; 0,10 mmol), e um hidróxido de sódio aquoso normal (2 ml), e a reação foi agitada a refluxo sob azoto durante três horas. A reação foi então arrefecida, ajustou-se até pH = 7 com um ácido clorídrico normal, e o precipitado foi extraído com diclorometano (2x6 ml). As camadas orgânicas foram secas com sulfato de sódio, e evaporadas para dar rendimento quantitativo de 5-(6-Etil-3,5-dimetoxi-piridin-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol.

2-Etil-6-[5-mercaptop-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina-3,5-diol: Um balão foi carregado com 5-(6-Etil-3,5-dimetoxi-piridin-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (30 mg; 0,08 mmol), e cloridrato de piridina (2 g). A reação foi colocada sob uma atmosfera de azoto, e aquecida até 220 °C durante quarenta e cinco minutos, e então arrefecida. Ao balão foi então adicionado água (10 ml) e acetato de etilo

(10 ml), e os conteúdos foram agitados até todos os sólidos terem sido dissolvidos. A camada orgânica foi isolada, lavada com água, e todo o solvente foi evaporado sob vácuo com aquecimento para dar 2-etil-6-[5-mercapto-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina-3,5-diol.

Exemplo 2: 1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona (Composto 9b)



Uma mistura de composto A (300 mg, 0,56 mmol, preparado de acordo com procedimentos nas presentes patentes anteriores), ácido acético (0,06 ml, 1,13 mmol), EDC (320 mg, 1,70 mmol) e HOBT (84 mg, 0,61 mmol) em cloreto de metileno (10 ml) foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com água, extraída com cloreto de metileno, seca e concentrada para dar um resíduo, que foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (20 % de EA/hexano) para dar o composto do título B 1-(5-(3-(2,4-bis(benziloxi)-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona (250 mg, 78 % de rendimento).

A uma solução do composto B (250 mg, 0,44 mmol) da etapa anterior em 1:1 EA/EtOH foi adicionado 70 mg de paládio em carbono (10 % em peso). A reação de hidrogenação levou 2 h para dar o produto final como um sólido branco. (110 mg, 62 % de rendimento).

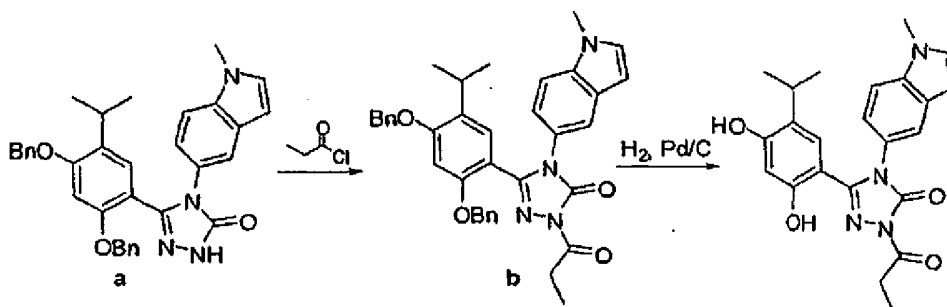
^1H RMN (DMSO): δ (ppm) 11,29 (s, 1H); 9,68 (s, 1H);

9,58 (s, 1H); 7,45 - 7,36 (m, 3H); 6,94 (m, 1H); 6,84 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,21 (s, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,54 (s, 3H); 0,86 (m, 6H). ESMS calcd (C₂₁H₂₀N₄O₄); 392,15; encontrado: 392,1 (M+H)⁺

Exemplo 3: 3-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-oxo-propilcarbamato de terc-butilo (Composto 10b)

¹H RMN (DMSO): δ (ppm) 11,29 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 9,57 (s, 1H); 7,43 - 7,35 (m, 3H); 6,92 - 6,82 (m, 3H); 6,41 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 3,36 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 1,36 (m, 9H); 0,86 (m, 6H). ESMS calcd (C₂₇H₃₁N₅O₆): 521,23; encontrado: 521,2 (M+H)⁺

Exemplo 4: 5-(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-propionil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (Composto 1b)



a (545 mg, 1 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 ml). Cloreto de propionilo (0,13 ml, 1,2 mmol) foi adicionado gota a gota seguido por Et_3N (0,17 ml, 1,2 mmol). A mistura de reação foi agitada a ta durante 30 min e água foi adicionada. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (25 ml x 3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e secas em Na_2SO_4 . A purificação do produto bruto concentrado por meio de cromatografia em coluna (EtOAc: Hexano = 4:6) propiciou b como um óleo amarelo pálido (395 mg, 66 %). **b** (390 mg, 0,65 mmol) foi hidrogenado usando Pd/C (10 %, seco, 50 mg) e balão de H_2 a 1 atm a temperatura ambiente. Pd/C foi retirado por filtração através de uma almofada de celite e o líquido mãe foi concentrado para dar o Composto 1 como um sólido branco (225 mg, 82 %)

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,40 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,98 (dd, $J = 8,7$ Hz, 1,8 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,43 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,98 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,00-2,88 (m, 1H), 1,41 (t, 3H); 0,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).. ESMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ 420,2; Encontrado: 421,2 (M+1)+.

Exemplo 5: 3-(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetiléster do ácido 2,2-dimetil-propiónico (Composto 2b)

O Composto 2b foi sintetizado de uma maneira similar ao Composto 1b. ESMS calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$ 478,2; Encontrado: 479,3 (M+1)+.

Exemplo 6: 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-(3-metoxipropanoil)-1H-indol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Composto 11b)

Fórmula Química: $C_{23}H_{24}N_4O_5$ Peso Molecular: 436,5

H-RMN (DMSO- S_6): 11,3 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 9,6 (s, 1H),

7,4 (m, 3H), 6,9 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,7 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,8 (m, 1H), 0,86 (m, 6H)

Exemplo 7: 2-amino-3-metilbutanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (Composto 12b)

Fórmula Química: $C_{26}H_{31}N_5O_5$ Peso Molecular: 493,6

H-RMN (DMSO- S_6): 9,6 (s 1, 1H), 9,4 (s 1, 1H), 7,4 (m, 3H), 6,9 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 5,8 (q, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,2 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H). 1,7 (s 1, 2H), 0,95-0,82 (m, 12H)

Exemplo 8: 2-amino-3-fenilpropanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (Composto 13b)

Fórmula Química: $C_{30}H_{31}N_5O_5$ Peso Molecular: 541,6

H-RMN (DMSO- S_6): 9,6 (s 1, 1H), 9,4 (s 1, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,2 (m, 5H), 6,9 (m, 2H), 6,4 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6,2 (s, 1 H), 5,8 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,9 (m, 3H), 1,8 (s 1, 2H), 0,94 (m, 6H)

Exemplo A: Inibição de Hsp 90

A proteína Hsp90 é obtida a partir de Stressgen (Cat# SPP-770). Tampão de ensaio: 100 mM de Tris-HCl, Ph 7,4, 20 mM de KCl, 6 mM de $MgCl_2$. Verde malaquita (0,0812 % p/v) (M9636) e álcool polivinílico USP (2,32 % p/v) (P1097) são obtidos a partir de Sigma. Um ensaio de verde de malaquita (veja-se Methods Mol. Med., 2003, 85:149 para pormenores do método) é usado para a análise da atividade da ATPase da proteína Hsp90. Resumidamente, a proteína Hsp90 em tampão

de ensaio (100 mM de Tris-HCl, Ph 7,4, 20 mM de KCl, 6 mM de MgCl₂) é misturada apenas com ATP (controlo negativo) ou na presença de Geldanamicina (um controlo positivo) ou um composto da invenção numa placa de 96 poços. O reagente de Verde Malaquita é adicionado à reação. As misturas são incubadas à temperatura de 37 °C durante 4 horas e o tampão de citrato de sódio (34 % peso/volume de citrato de sódio) é adicionado à reação. A placa foi lida por uma leitora de ELISA com uma absorvância de 620 nm.

Exemplo B: Degradação das Proteínas clientes da Hsp90 via Inibição da Atividade da Hsp90

A. Células e Cultura de Células

Carcinoma de mama humano de alto teor de Her2 BT474 (HTB-2 0), SK-BR-3 (HTB-30) e carcinoma de mama MCF-7 (HTB-22) da Coleção Americana de Culturas Celulares, VA, EUA, foram cultivados num meio modificado de Eagle, da Dulbecco, 4 mM de L-glutamina e antibióticos (100 IU/ml de penicilina e 100 ug/ml de estreptomina; Gibco BRL). Para obtenção de crescimento celular exponencial, as células foram tripsinizadas, contadas e semeadas a uma densidade celular de $0,5 \times 10^6$ células /ml, regularmente, a cada 3 dias. Todas as experiências foram executadas no dia 1 após passagem da célula.

B. Degradação da Her2 em Células, após Tratamento com um Composto da Invenção

1. Método 1

As células BT-474 são tratadas com 0,5 µM, 2 µM ou 5 µM de 17AAG (um controlo positivo) ou 0,5 µM, 2 µM ou 5 µM de um composto da invenção, durante a noite num meio DMEM.

Após tratamento, cada amostra citoplasmática é preparada a partir de 1×10^6 células, por meio de incubação do tampão de lise celular (#9803, Cell Signaling Technology) em gelo, durante 10 minutos. O sobrenadante resultante usado como fracções de citosol é dissolvido com o tampão da amostra para SDS-PAGE e processado num gel de SDS-PAGE, corado sobre uma membrana de nitrocelulose através da utilização de transferência semi-seca. A ligação não específica à nitrocelulose é bloqueada com 5 % de leite desnatado em TBS, com 0,5 % de Tween, à temperatura ambiente durante 1 hora e, depois, sondada com mAb anti-Her2/ErB2 (IgG de coelho, #2242, Cell Signaling) e anti-Tubulina (T902 6, Sigma), como proteína de controlo de administração interna. IgG anti-coelho conjugado a HRP de cabra (H+L) IgG anti-ratinho conjugado a HRP de cavalo (H+L) foram usados como Ab secundário (#7074, #7076, Cell Signaling) e reagente de LumiGLO, 20x Peróxido (#7003, Cell Signaling) foi usado para visualização.

Her2, uma proteína cliente Hsp90, espera-se que seja degradada quando as células são tratadas com compostos da invenção. 0,5 μ M de 17AAG, um conhecido inibidor Hsp90 que é usado como controle positivo, provoca degradação parcial de Her2.

2. Método 2

As células MV-4-11 (20.000 células/poço) foram cultivadas em placas de 96 poços e mantidas a 37 °C por diversas horas. As células foram tratadas com um composto da invenção ou 17AAG (um controlo positivo) em várias concentrações e incubadas a 37 °C durante 72 horas. A sobrevivência celular foi medida com Kit-8 de Contagem de Células (Dojindo Laboratories, Cat. # CK04).

O intervalo de IC₅₀ para degradação da Hsp90 pelos compostos da invenção está listado a seguir no Quadro 2.

Quadro 2: Intervalo de valores de IC₅₀ dos compostos da invenção para inibição de Hsp90

IC₅₀	Número do Composto
0,04 µM	9b
< 0,11 µM	10b
< 0,1 µM	11b
0,029 µM	12b
0,027 µM	13b
0,038 µM	14b
0,079 µM	15b
0,056 µM	16b
0,046 µM	17b
< 0,1 µM	18b

C. Coloração Fluorescente da Her2 sobre a Superfície de Células Tratadas com um Composto da Invenção

Após tratamento com um composto da invenção, as células são lavadas duas vezes com 1 xPBS/1 % de FBS, e depois coradas com anti-Her2- FITC (#340553, BD) durante 30 minutos à temperatura de 4 °C. As células em seguida são lavadas três vezes num tampão de FACS, antes da fixação em 0,5 ml de paraformaldeído a 1 %. Os dados são adquiridos de um sistema FACSCalibur. Controlos casados de isotipo são usados para estabelecer a coloração não específica das amostras e para ajustar os marcadores fluorescentes. Um total de 10.000 eventos é registado de cada amostra. Os dados são analisados por meio da utilização do programa CellQuest (BD Biosciences).

D. Análise de Apoptose

Após tratamento com os compostos da invenção, as células são lavadas uma vez com 1 X PBS/1 % de FBS e, depois, coradas num tampão de aglutinação com Anexina V conjugado a FITC e iodeto de propídio (PI) (todos obtidos da BD Biosciences), durante 30 minutos à temperatura de 4 °C. A análise citométrica de fluxo é realizada com FACSCalibur (BD Biosciences) e um total de 10.000 eventos é registado de cada amostra. Os dados são analisados por meio da utilização do programa CellQuest (BD Biosciences). A fluorescência relativa é calculada após subtração da fluorescência do controlo.

E. Degradação da c-Kit em Células, após Tratamento com um Composto da Invenção

Duas linhas celulares de leucemia, HEL92.1.7 e Kasumi-1, são usadas para testar a degradação da c-kit induzida

pelos inibidores de Hsp90 da invenção. As células (3×10^5 por poço) são tratadas com 17AAG ($0,5 \mu\text{M}$), ou um composto da invenção durante cerca de 18 horas. As células são colhidas e centrifugadas (SORVALL RT 6000D) a 1200 rpm durante 5 min. Os sobrenadantes são descartados e as células são lavadas uma vez com 1x PBS. Após a centrifugação, as células são coradas com anticorpo de c-kit conjugado a FITC (MBL International, n° de Cat K0105-4) em 100 ml (1x PBS) à temperatura de 4°C durante 1 hora. As amostras são lidas e analisadas com um citómetro de fluxo FACSCalibur (Becton Dickinson).

O c-kit, um recetor de tirosina cinase e uma das proteínas clientes da Hsp90, é selecionada e usada num ensaio de degradação baseado em FACS. Espera-se que os compostos da invenção induzam a degradação de c-Kit de forma dependente da dose. Espera-se que os compostos da invenção sejam eficazes no tratamento de tumores associados a c-Kit, tais como leucemias, tumores de mastócitos, cancro de pulmão de célula pequena, cancro testicular, alguns cancros do trato gastrointestinal (incluindo GIST), e alguns do sistema nervoso central.

Os resultados de análise FACS podem ser confirmados com análise de Western blot.

F. Degradação da c-Met em Células, após Tratamento com um Composto da Invenção

A capacidade dos inibidores de Hsp90 da invenção em induzir a degradação da c-Met, uma proteína cliente de Hsp90 que é expressa em altos níveis em diversos tipos de cancro de pulmão de célula não pequena pode ser examinada. Células NCI-H1993 (ATCC, n° de cat. CRL-5909) são semeadas em placas de 6 poços, numa densidade de 5×10^5

células/poço. As células são tratadas com 17AAG (100 nM ou 400 nM) ou um Composto da invenção (100 nM ou 400 nM), e a lise da célula é preparada 24 horas após o tratamento. Quantidades iguais de proteínas são usadas para a análise de Western blot. Espera-se que os compostos da invenção induzam potentemente a degradação da c-Met nessa linha celular devido à inibição da Hsp90.

Exemplo C: Atividade Antitumoral contra a Linha Celular de Tumor Humano MDA-MB-435S num Modelo de Xenoenxerto de Ratinho nude

A linha de célula tumoral, MDA-MB-435S (ATCC #HTB-129; G. Ellison, et al., Mol. Pathol. 55:294-299, 2002), é obtida da Coleção Americana de Culturas Celulares (Manassus, Virginia, EUA). A linha celular é cultivada num meio de crescimento preparado a partir de um meio modificado de Eagle modificado por Dulbecco a 50 % (alto teor de glicose), meio RPMI 1640 a 50 %, soro fetal bovino a 10 % (FBS), 100X L-glutamina a 1 %, 100X penicilina-estreptomicina a 1 %, 100X piruvato de sódio a 1 % e 100X aminoácidos não essenciais MEM a 1 %. O FBS é obtido da Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, EUA), e todos os outros reagentes são obtidos de Invitrogen Corp. (Carlsbad, Califórnia, EUA). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que haviam sido crio-preservadas em azoto líquido são rapidamente descongeladas a 37 °C e transferidas para um frasco de cultura de tecido de 175 cm² contendo 50 ml do meio de crescimento e, depois, incubadas à temperatura de 37 °C numa incubadora de CO₂ a 5 %. O meio de crescimento é substituído a cada 2-3 dias, até que o frasco se torna 90 % confluyente, tipicamente, em 5-7 dias. Para passagem e expansão da linha celular, um frasco 90 % confluyente é lavado com 10 ml de uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) a temperatura ambiente, e as células são

dissociadas por meio de adição de 5 ml 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubação à temperatura de 37 °C, até as células serem destacadas da superfície do frasco. Para inativar a tripsina, são adicionados 5 ml do meio de crescimento e, depois, os conteúdos do frasco são centrifugados para precipitar as células. O sobrenadante é aspirado e o precipitado de célula foi novamente suspenso em 10 ml do meio de crescimento e o número de células é determinado usando um hemocitómetro. Aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por frasco foram semeadas em frascos de 175 cm² contendo 50 ml de meio de crescimento e incubadas à temperatura de 37 °C numa incubadora de CO₂ a 5 %. Quando os frascos alcançam uma confluência de 90 %, o processo de passagem acima é repetido, até que uma quantidade suficiente de células tenha sido obtida para implantação nos ratinhos.

Ratinhos com seis a oito semanas de vida, fêmeas, Cri:CD-1-nuBR (*nude*) são obtidos do Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EUA). Os animais são alojados em grupo de 4-5/por gaiola, em micro-isoladores, com um ciclo de 12 horas/12 horas claridade/escurecimento, climatizados durante pelo menos uma semana antes de utilização e alimentados normalmente com ração de laboratório, *ad libitum* (sem restrições). Os estudos são conduzidos em animais entre 7 e 12 semanas de idade, quando da implantação. Para o implante das células tumorais nos ratinhos *nude*, as células são tripsinizadas conforme acima, lavadas em PBS e novamente suspensas numa concentração de 50×10^6 células/ml em PBS. Usando uma agulha de calibre 27 e uma seringa de 1 cm³, 0,1 ml da suspensão de células é injetada no corpo adiposo do ratinho *nude*. O corpo adiposo é um corpo gorduroso localizado na víscera abdominal ventral no quadrante direito do abdômen, na junção do osso da coxa (osso pélvico) e osso fêmur. Os

tumores são deixados desenvolver in vivo, até alcançarem aproximadamente 150 mm³ de volume, o que, tipicamente, leva 2-3 semanas após a implantação. Os volumes de tumor (V) são calculados por meio de medição com compasso de calibre da largura (W), comprimento (L) e espessura (T) dos tumores usando a seguinte fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Os animais são colocados aleatoriamente em grupos de tratamento, de modo que os volumes médios de tumor de cada grupo são similares ao do início da dosagem.

As soluções de estoque dos compostos de teste são preparadas por meio de dissolução de quantidades apropriadas de cada composto em sulfóxido de dimetilo (DMSO), através de sonicação num banho de água ultrassônico. As soluções de estoque são preparadas no início do estudo, armazenadas à -20 °C e diluídas em cada dia de dosagem. Uma solução de Cremophore RH40 a 20 % (polioxil 40, óleo de rícino hidrogenado; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemanha) em D5W a 80 % (5 % de dextrose em água; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EUA) é também preparada por aquecimento em primeiro lugar de Cremophore RH40 a 100 %, à 50-60 °C, até ser liquefeito e se tornar transparente, diluindo numa proporção de 1:5 com D5W a 100 %, reaquecendo novamente, até se tornar transparente e, em seguida, proporcionando uma intensa mistura. Essa solução é armazenada a temperatura ambiente durante até 3 meses antes de ser usada. Para preparar formulações para dosagens diárias, as soluções de estoque de DMSO são diluídas na proporção de 1:10 com Cremophore RH40 a 20 %. A formulação final da dosagem contém 10 % de DMSO, 18 % de Cremophore RH40, 3,6 % de dextrose e 68,4 % de água e a quantidade adequada do artigo de teste. Os animais recebem injeção pela via intraperitoneal (i.p.) com esta solução, 10 ml/kg de peso corporal, numa programação de 5 dias por semana (de Segunda

à Sexta-feira, sem nenhuma dose no Sábado e Domingo), durante 3 semanas.

Espera-se que os compostos da invenção resultem na diminuição da velocidade de crescimento das células MDA-MB-435S em ratinhos *nude*, numa maior proporção do que uma dose de 100 mg/kg de peso corporal do inibidor de Hsp90 17-AAG.

Exemplo D: Atividade Antitumoral Contra Células Tumerais Humanas num Modelo de Xenoenxerto Ratinho *nude*

A linha de célula de cancro de pulmão de célula não pequena escamosa humana, RERF-LC-AI (RCB0444; S. Kyoizumi, *et al.*, Cancer. Res. 45:3274-3281, 1985), é obtida a partir do Banco de Células Riken (Tsukuba, Ibaraki, Japão). A linha celular é cultivada num meio de crescimento preparado a partir de um meio modificado de Eagle modificado por Dulbecco a 50 % (alto teor de glicose), meio RPMI 1640 a 50 %, soro fetal bovino a 10 % (FBS), 100X L-glutamina a 1 %, 100X penicilina-estreptomicina a 1 %, 100X piruvato de sódio a 1 % e 100X aminoácidos não essenciais MEM a 1 %. O FBS é obtido da Coleção Americana de Culturas Celulares (Manassas, Virgínia, EUA) e todos os outros reagentes são obtidos da Invitrogen Corp. (Carlsbad, Califórnia, EUA). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que haviam sido criopreservadas em azoto líquido são rapidamente descongeladas a 37 °C e transferidas para um frasco de cultura de tecido de 175 cm² contendo 50 ml do meio de crescimento e, depois, incubadas à temperatura de 37 °C numa incubadora de CO₂ a 5 %.

O meio de crescimento é substituído a cada 2-3 dias, até que o frasco se torna 90 % confluyente, tipicamente, em 5-7 dias. Para passagem e expansão da linha celular, um frasco 90 % confluyente é lavado com 10 ml de uma solução

salina tamponada com fosfato (PBS) a temperatura ambiente, e as células são dissociadas por meio de adição de 5 ml 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubação à temperatura de 37 °C, até as células serem destacadas da superfície do frasco. Para inativar a tripsina, são adicionados 5 ml do meio de crescimento e, depois, os conteúdos do frasco são centrifugados para precipitar as células. O sobrenadante é aspirado e o precipitado de célula foi novamente suspenso em 10 ml do meio de crescimento e o número de células é determinado usando um hemocitómetro. Aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por frasco são semeadas em frascos de 175 cm² contendo 50 ml de meio de crescimento e incubadas à 37 °C numa incubadora de CO₂ a 5 %. Quando os frascos alcançam uma confluência de 90 %, o processo de passagem acima é repetido, até que uma quantidade suficiente de células tenha sido obtida para implantação nos ratinhos.

Ratinhos com sete a oito semanas de vida, fêmeas, Cri:CD-1-nuBR (*nude*) são obtidos do Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EUA). Os animais são alojados em grupo de 4-5/por gaiola, em micro-isoladores, com um ciclo de 12 horas/12 horas claridade/escuridão, climatizados durante pelo menos uma semana antes de utilização e alimentados normalmente com ração de laboratório, *ad libitum* (sem restrições). Os estudos são conduzidos em animais entre 8 e 12 semanas de idade, quando da implantação. Para o implante das células tumorais RERF-LC-AI nos ratinhos *nude*, as células são tripsinizadas conforme acima, lavadas em PBS e novamente suspensas numa concentração de 50×10^6 células/ml em PBS e mais uma vez suspensas numa concentração de 50×10^6 células/ml num meio RPMI 1640 não suplementado a 50 % e uma Matriz de Membrana de Base Matrigel a 50 % (#354234; BD Biosciences; Bedford, Massachusetts, EUA). Usando uma agulha de calibre 27 e uma seringa de 1 cm³, 0,1 ml da

suspensão de células é injetada pela via subcutânea no flanco de cada ratinho *nude*. Os volumes de tumor (V) são calculados por meio de medição com compasso de calibre da largura (W), comprimento (L) e espessura (T) dos tumores usando a seguinte fórmula: $V = 0,5236 \times (L \times W \times T)$.

As células tumorais RERF-LC-AI com passagem in vivo (RERF-LC-AI^{1vp}) são isoladas para melhorar a velocidade de implantação de tumor relativa à linha celular parentérica em ratinhos *nude*. Tumores RF-LC-AI são deixados desenvolver in vivo até alcançarem um volume de aproximadamente 250 mmm³, o que leva aproximadamente 3 semanas, após a implantação. Os ratinhos são sacrificados com CO₂, asfixia e seus órgãos exteriores foram esterilizados com etanol a 70 % numa capela de fluxo laminar. Usando técnica esterilizada, os tumores são extirpados e cortados em cubos em 50 ml de PBS, usando uma lâmina de bisturi. Uma suspensão de célula única é preparada usando um triturador de tecido de 55 ml da Wheaton Safe-Grind (nº de catálogo 62400-358; VWR International, West Chester, Pensilvânia, EUA), mediante imersão do pilão em movimento para cima e para baixo, 4-5 vezes, sem que haja oscilação. A suspensão é filtrada através de um filtro de célula de náilon de 70 µM, depois centrifugada, para precipitar as células. Os grânulos resultantes são novamente suspensos em NH₄Cl 0,1 M, para lisar as células vermelhas do sangue contaminantes e, depois, imediatamente centrifugadas para precipitar as células. Os precipitados de células são novamente suspensos no meio de crescimento e semeados em frascos de 175 cm² contendo 50 ml do meio de crescimento em 1-3 tumores/frasco ou, aproximadamente, 10x10⁶ células/frasco. Após incubação durante a noite à 37 °C numa incubadora de CO₂a 5 %, as células não aderentes são removidas por meio de lavagem por duas vezes com PBS e, depois, as culturas são alimentadas com um meio de crescimento fresco. Quando os frascos

alcançam uma confluência de 90 %, o processo de passagem acima é repetido, até que uma quantidade suficiente de células tenha sido obtida para implantação nos ratinhos.

As células RERF- LC-AI^{ivp} são em seguida depois implantadas como acima, e os tumores foram deixados desenvolver in vivo até que a maioria alcance uma média de 100-200 mm³ de volume de tumor, o que, tipicamente, leva 2-3 semanas após a implantação. Os animais com tumores oblongos ou tumores muito pequenos ou muito grandes são descartados e somente os animais que são portadores de tumores que exibem velocidades de crescimento consistente são selecionados para estudos. Os animais são colocados aleatoriamente em grupos de tratamento, de modo que os volumes médios de tumor de cada grupo são similares ao do início da dosagem.

O inibidor de HSP90, 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), pode ser utilizado como controlo positivo (Albany Molecular Research, Albany, Nova Iorque, EUA). As soluções de estoque dos artigos de teste são preparadas por meio de dissolução de quantidades apropriadas de cada composto em sulfóxido de dimetilo (DMSO), através de sonicação num banho de água ultrassónico. As soluções de estoque são preparadas semanalmente, armazenadas à temperatura de -20 °C e diluídas em cada dia de dosagem. Uma solução de Cremophore RH40 a 20 % (polioxil 40, óleo de rícino hidrogenado; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemanha) em D5W a 80 % (5 % de dextrose em água; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EUA) é também preparada mediante inicial aquecimento de Cremophore RH40 a 100 %, à temperatura de 50-60 °C, até ser liquefeito e se tornar transparente, diluindo numa proporção de 1:5 com D5W a 100 %, reaquecendo novamente, até que se torne transparente e, em seguida,

proporcionando uma intensa mistura. Essa solução é armazenada a temperatura ambiente durante até 3 meses antes de ser usada. Para preparar formulações para dosagens diárias, as soluções de estoque de DMSO são diluídas na proporção de 1:10 com Cremophore RH40 a 20 %. A formulação final da dosagem contém 10 % de DMSO, 18 % de Cremophore RH40, 3,6 % de dextrose e 68,4 % de água e a quantidade adequada do artigo de teste. Os animais recebem injeção pela via intraperitoneal (i.p.) com essa solução, 10 ml/kg de peso corporal, numa programação de 5 dias por semana (Segunda, Terça, Quarta, Quinta e Sexta-feira, sem nenhuma dose no Sábado e Domingo), num total de 15 doses.

Espera-se que o tratamento com os compostos da invenção resulte na taxa de crescimento diminuída de células de tumor de pulmão humano RERF-LC-AI^{ivp} em ratinhos *nude*.

Exemplo E: Necrose num Modelo de Tumor de Ratinho *nude*

A linha de célula de carcinoma mamário de ratinho, EMT6 (ATCC #CRL-2755), é obtida a partir da Coleção Americana de Culturas Celulares (ATCC; Manassas, Virginia, EUA). A linha celular é cultivada num meio de crescimento preparado a partir de um meio modificado de Eagle modificado por Dulbecco a 50 % (alto teor de glicose), meio RPMI 1640 a 50 %, soro fetal bovino a 10 % (FBS), 100X L-glutamina a 1 %, 100X penicilina-estreptomicina a 1 %, 100X piruvato de sódio a 1 % e 100X aminoácidos não essenciais MEM a 1 %. O FBS é obtido da ATCC e todos os outros reagentes são obtidos da Invitrogen Corp. (Carlsbad, Califórnia, EUA). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que haviam sido crio-preservadas em azoto líquido são rapidamente descongeladas a 37 °C e transferidas para um frasco de cultura de tecido de 175 cm² contendo 50 ml do

meio de crescimento e, depois, incubadas à temperatura de 37 °C numa incubadora de CO₂ a 5 %. O meio de crescimento é substituído a cada 2-3 dias, até que o frasco se torne 90 % confluyente, tipicamente, em 5-7 dias. Para passagem e expansão da linha celular, um frasco 90 % confluyente é lavado com 10 ml de uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) a temperatura ambiente, e as células são dissociadas por meio de adição de 5 ml 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubação à temperatura de 37 °C, até as células serem destacadas da superfície do frasco. Para inativar a tripsina, são adicionados 5 ml do meio de crescimento e, depois, os conteúdos do frasco são centrifugados para precipitar as células. O sobrenadante é aspirado e o precipitado de célula foi novamente suspenso em 10 ml do meio de crescimento e o número de células é determinado usando um hemocitómetro. Aproximadamente 1-3 x 10⁶ células por frasco foram semeadas em frascos de 175 cm² contendo 50 ml de meio de crescimento e incubadas à temperatura de 37 °C numa incubadora de CO₂ a 5 %. Quando os frascos alcançam uma confluência de 90 %, o processo de passagem acima é repetido, até que uma quantidade suficiente de células tenha sido obtida para implantação nos ratinhos.

Ratinhos com sete a oito semanas de vida, fêmeas, Crl:CD-1-nuBR (*nude*) são obtidos do Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EUA). Os animais são alojados em grupo de 4-5/por gaiola, em micro-isoladores, com um ciclo de 12 horas/12 horas claridade/escuridão, climatizados durante pelo menos uma semana antes de utilização e alimentados normalmente com ração de laboratório, *ad libitum* (sem restrições). Os estudos são conduzidos em animais entre 8 e 10 semanas de idade, quando da implantação. Para o implante das células tumorais EMT6 nos ratinhos *nude*, as células são

tripsinizadas conforme acima, lavadas em PBS e novamente suspensas numa concentração de 10×10^6 células/ml em PBS. Usando uma agulha de calibre 27 e uma seringa de 1 cm³, 0,1 ml da suspensão de células é injetada pela via subcutânea no flanco de cada ratinho *nude*.

Os tumores são deixados desenvolver *in vivo*, até alcançarem aproximadamente 75-125 mm³ de volume de tumor, o que, tipicamente, leva 1-3 semanas após a implantação. Os animais com tumores oblongos, tumores muito pequenos ou muito grandes são descartados e somente os animais que são portadores de tumores que exibem velocidades de crescimento consistente são selecionados para estudos. Os volumes de tumor (V) são calculados por meio de medição com compasso de calibre da largura (W), comprimento (L) e espessura (T) dos tumores usando a seguinte fórmula: $V = 0,5236 \times (L \times W \times T)$. Os animais são randomizados em grupos de tratamento, de modo que cada grupo teve volumes de tumor medianos de cerca de 100 mm³ no início da dosagem.

Para formular um composto da invenção em DRD, uma solução stock do artigo de teste é preparado por meio da dissolução de uma quantidade apropriada do composto em sulfóxido de dimetilo (DMSO) por meio de sonicação num banho de água ultrassônico. Uma solução de Cremophore RH40 a 20 % (polioxil 40, óleo de rícino hidrogenado; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemanha) em 5 % de dextrose em água (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EUA) é também preparada mediante inicial aquecimento de Cremophore RH40 a 100 %, à temperatura de 50-60 °C, até ser liquefeito e se tornar transparente, diluindo numa proporção de 1:5 com D5W a 100 %, reaquecendo novamente, até que se torne transparente e, em seguida, proporcionando uma intensa mistura. Essa solução é armazenada a temperatura ambiente durante até 3 meses antes

de ser usada. Para preparar uma formulação de DRD para dosificação, a solução stock de DMSO é diluída 1:10 com Cremophore RH40 a 20 %. A formulação DRD final para dosagem contém 10 % de DMSO, 18 % de Cremophore RH40, 3,6 % de dextrose e 68,4 % de água e a quantidade adequada do artigo de teste.

Aos animais portadores de tumor são dadas injeções em bolus intravenosas (i.v.) do veículo DRD ou um composto da invenção formulado em DRD, ambos a 10 ml por kg peso corporal. Então, 4-24 h após tratamento com fármaco, os tumores são excisados, cortados na metade e fixos durante a noite em formalina tamponada neutra a 10 %. Cada tumor é embebido em parafina com as superfícies cortadas colocadas para baixo no bloco, e cortadas grossas até uma secção completa é obtida. De cada tumor, secções seriadas de 5 mM são preparadas e coradas com hematoxilina e eosina. As lâminas são avaliadas manualmente usando microscopia de luz com um retículo gradeado quadrado de 10 x 10. A percentagem de necrose num tumor é quantificada a 200x de aumento por meio da pontuação do número total de quadrados da grade contendo necrose e o número total de quadrados da grade contendo células tumorais viáveis.

Espera-se que os compostos da invenção resultem num aumento em tecido necrótico no centro de tumores EMT6 em relação à avaliação inicial da necrose observada em tumores tratados com veículo. Como seria esperado para um mecanismo de ação de direcionamento vascular, o aparecimento rápido de necrose é consistente com a existência de uma perda de fluxo de sangue a tumores o que resulta em hipoxia e morte da célula tumoral.

Exemplo F: Atividades de Interrupção Vascular num Modelo de Tumor de Ratinho nude

A linha de célula de carcinoma mamário de ratinho, EMT6 (ATCC #CRL-2755), é obtida a partir da Coleção Americana de Culturas Celulares (ATCC; Manassas, Virginia, EUA). A linha celular é cultivada num meio de crescimento preparado a partir de um meio modificado de Eagle modificado por Dulbecco a 50 % (alto teor de glicose), meio RPMI 1640 a 50 %, soro fetal bovino a 10 % (FBS), 100X L-glutamina a 1 %, 100X penicilina-estreptomicina a 1 %, 100X piruvato de sódio a 1 % e 100X aminoácidos não essenciais MEM a 1 %. O FBS é obtido da ATCC e todos os outros reagentes são obtidos da Invitrogen Corp. (Carlsbad, Califórnia, EUA). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que haviam sido crio-preservadas em azoto líquido são rapidamente descongeladas a 37 °C e transferidas para um frasco de cultura de tecido de 175 cm² contendo 50 ml do meio de crescimento e, depois, incubadas à temperatura de 37 °C numa incubadora de CO₂ a 5 %. O meio de crescimento é substituído a cada 2-3 dias, até que o frasco se torne 90 % confluyente, tipicamente, em 5-7 dias. Para passagem e expansão da linha celular, um frasco 90 % confluyente é lavado com 10 ml de uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) a temperatura ambiente, e as células são dissociadas por meio de adição de 5 ml 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubação à temperatura de 37 °C, até as células serem destacadas da superfície do frasco. Para inativar a tripsina, são adicionados 5 ml do meio de crescimento e, depois, os conteúdos do frasco são centrifugados para precipitar as células. O sobrenadante é aspirado e o precipitado de célula foi novamente suspenso em 10 ml do meio de crescimento e o número de células é determinado usando um hemocitómetro. Aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por frasco foram semeadas em frascos de 175 cm²

contendo 50 ml de meio de crescimento e incubadas à temperatura de 37 °C numa incubadora de CO₂ a 5 %. Quando os frascos alcançam uma confluência de 90 %, o processo de passagem acima é repetido, até que uma quantidade suficiente de células tenha sido obtida para implantação nos ratinhos.

Ratinhos com sete a oito semanas de vida, fêmeas, Crl:CD-1-nuBR (*nude*) são obtidos do Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EUA). Os animais são alojados em grupo de 4-5/por gaiola, em micro-isoladores, com um ciclo de 12 horas/12 horas claridade/escurecimento, climatizados durante pelo menos uma semana antes de utilização e alimentados normalmente com ração de laboratório, *ad libitum* (sem restrições). Os estudos são conduzidos em animais entre 8 e 10 semanas de idade, quando da implantação. Para o implante das células tumorais EMT6 nos ratinhos *nude*, as células são tripsinizadas conforme acima, lavadas em PBS e novamente suspensas numa concentração de 10×10^6 células/ml em PBS. Usando uma agulha de calibre 27 e uma seringa de 1 cm³, 0,1 ml da suspensão de células é injetada pela via subcutânea no flanco de cada ratinho *nude*.

Para o ensaio de corante Evan Blue, permitiu-se que os tumores se desenvolvessem *in vivo* até a maioria alcançar 40-90 mm³ em volume de tumor (para minimizar a extensão de necrose de tumor), que tipicamente requer 4-6 dias em seguida a implantação. Os animais com tumores visivelmente necróticos oblongos, tumores muito pequenos ou muito grandes são descartados e somente os animais que são portadores de tumores que exibem velocidades de crescimento consistente são selecionados para uso. Os volumes de tumor (V) são calculados por meio de medição com compasso de calibre da largura (W), comprimento (L) e espessura (T) dos

tumores usando a seguinte fórmula: $V = 0,5236 \times (L \times W \times T)$. Os animais são aleatorizados em grupos de tratamento de modo que no início da dosagem cada grupo tem volumes médios de tumor de aproximadamente 125 mm^3 ou aproximadamente 55 mm^3 para o ensaio de corante Evan Blue.

Para formular os compostos da invenção para dosificação, a quantidade apropriada de composto é dissolvida em 5 % dextrose em água (D5W; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EUA). Os animais tratados com veículo são dosificados com D5W.

Para conduzir o ensaio de corante Evan Blue, animais portadores de tumor são dosificados com veículo ou artigo de teste a 0 h, e então i.v. injetados com $100 \mu\text{l}$ de uma solução de corante Evan Blue a 1 % (p/v) (Sigma #E-2129; St. Louis, Missouri, EUA) em 0,9 % de NaCl a +1 h. Os tumores são excisados a + 4 h, pesados e o tecido desassociado por incubação em $50 \mu\text{l}$ 1 N KOH a 60°C durante 16 h. Para extrair o corante, $125 \mu\text{l}$ de um ácido fosfórico a 0,6 N e $325 \mu\text{l}$ de acetona são adicionados, e as amostras submetidas a vórtice vigoroso e então microcentrifugadas a 3000 RPM durante 15 min para precipitar os detritos de célula. A absorbância óptica de $200 \mu\text{l}$ de sobrenadante é então medida a 620 nM num espectrofotômetro Triad (Dynex Technologies, Chantilly, Virginia, EUA). Os valores de OD_{620} de fundo de grupos de tamanho similar de animais tratados com veículo ou artigo de teste que não foram injetados com corante são subtraídos como fundo. Os valores de OD_{620} são então normalizados para peso de tumor e a absorção de corante é calculada em relação a tumores tratados com veículo.

Para examinar a atividade de interrupção vascular de um composto da invenção, o ensaio de corante Evan Blue é

utilizado como uma medição de volume de sangue do tumor. Graff *et al*, Eur. J. Cancer 36:1433-1440 (2000). O corante Evan Blue faz um complexo com albumina do soro por meio de interação electrostática entre o grupo de ácido sulfónico do corante e os azotos catiónicos terminais dos resíduos de lisina em albumina. O corante deixa a circulação muito lentamente, principalmente pela difusão em tecidos extravasculares enquanto ainda ligado a albumina. O complexo de albumina-corante absorvido pelos tumores está localizado no espaço extracelular do tecido não necrótico, e absorção intracelular e absorção em regiões necróticas é insignificante. A quantidade de corante presente num tumor é uma medição do volume de sangue do tumor e permeabilidade de microvasos. Espera-se que os compostos da invenção resultem em absorção de tumor substancialmente diminuída de corante em relação a animais tratados com veículo. Tal diminuição em penetração de corante no tumor é consistente com a existência de uma perda de fluxo de sangue a tumores devido ao bloqueio de vasculatura de tumor, consistente com um mecanismo de ação de interrupção vascular.

Exemplo G: Inibição da Produção de Citocinas Inflamatórias em PBMCs Humanas

PBMCs Humanas são isoladas usando Ficoll 400 e solução de diatrizoato de sódio (densidade 1,077 g/ml) e purificadas com RosetteSep (StemCell Technologies). As PBMCs são iniciadas com IFN- γ humano (800 U/ml, Pierce Biotechnology #R-IFNG-50), semeadas a $0,5 \times 10^6$ /100 μ l/poço em placa de fundo em U de 96 poços com meio de cultura (RPMI 1640, 10 % de FBS, 1 % de Pen/Strep), e incubadas em 37 °C durante a noite. As células são então estimuladas com 1 mg/ml de LPS (Lipopolissacárido, Sigma#L2654-1MG) ou 0,025 % de SACO (Staphilococcus Aureus Cowan, Calbiochem-Novabiochem Corp. #507858), e tratadas com um composto de

teste a diferentes concentrações com concentração final de DMSO inferior a 0,5 % durante 16-18 h. Cerca de 180 ml/poço de sobrenadante é colhido e medido usando kit de ELISA ou Bio-plex (Bio-Rad) para determinar os níveis de produção de citocina. A sobrevivência celular é determinada usando Kit-8 de Contagem de Células (Dojindo Molecular Technologies, Inc.). Espera-se que os compostos da invenção inibam amplamente a produção de citocinas pró-inflamatórias.

Exemplo H: Supressão de Níveis de Recetor de glucocorticoide em PBMCs Humanas e de Rato

Preparação Celular:

Amostras de sangue completo de voluntários humanos saudáveis e de ratos SD machos são colhidas e as PBMCs são isoladas imediatamente como se segue. 5 ml de sangue completo são diluídos com um volume igual de 1x PBS estéril. O sangue diluído é colocado cuidadosamente num tubo de centrífuga estéril sem agitar a camada do fundo que contendo 5 ml de solução de gradiente de densidade mais Ficoll-paque. O sangue em camadas é centrifugado a 1500 x g durante 30 minutos a temperatura ambiente. A camada fina do meio contendo PBMCs é cuidadosamente removida, transferida a outro tubo de centrífuga estéril, e lavada duas vezes com PBS para remover Percoll. As PBMCs de rato e humanas são cultivadas em 10 % de soro fetal bovino/DMEM.

Tratamento:

As PBMCs de rato e humanas são tratadas com DMSO (controlo), os compostos da invenção, ou 17-DMAG a concentrações de 0, 1, 5, 25, ou 100 nM (em DMSO) durante 16 horas. As células são então colhidas e enxaguadas em PBS frio-gelo e armazenadas em azoto líquido até análise

posterior.

Imunoblot

PBMC são preparadas em tampão de lise Western (10 mmol/L de HEPES, 42 mmol/L de KCl, 5 mmol/L de MgCl₂, 0,1 mmol/L de EDTA, 0,1 mmol/L de EGTA, 1 mmol/L de DTT, 1 % Triton X-100, recentemente suplementado com 1x cocktail de inibidor de protease de Pierce, Rockford, IL). As concentrações de proteína de lisado são quantificadas por ensaio de ácido bicinonínico (Pierce) e normalizadas. Quantidades iguais de proteína são carregadas em Géis NuPAGE Bis-Tris a 10 % (Invitrogen) e subsequentemente transferidas em membranas de difluoreto de polivinilideno. As membranas são bloqueadas em leite a 5 % em TBST. O anticorpo primário de recetor glucocorticoide de Santa Cruz Biotechnology, Inc. é adicionado e incubado a temperatura ambiente durante 1 hora com agitação. Os borrões são lavados extensivamente em TBST antes dos anticorpos secundários serem adicionados durante incubação durante a noite a 4 °C com agitação suave. Os borrões são de novo lavados extensivamente e revelados com substrato SuperSignal West Femto (Pierce). A análise de imunoblot é realizada para medir o nível de GRs totais por Quantity um software de Bio-Rad.

Exemplo I: Supressão de Níveis de Recetor de glucocorticoide em PBMCs Humanas e Células Renais, bem como em Diversas Linhas de Célula de Cancro Humano

Preparação Celular:

Células epiteliais do túbulo proximal renal humano normais e linhas de célula tumoral de MV-4-11, Kasumi-1, e Hela são obtidas a partir de Cambrex Bioproducts e Coleção

Americana de Culturas Celulares, respetivamente. As células são cultivadas com 10 % de soro fetal bovino/DMEM.

As amostras de sangue completo de voluntários humanos saudáveis são colhidas e as PBMCs são isoladas imediatamente como descrito no Exemplo 10. As PBMCs Humanas isoladas são cultivadas em 10 % de soro fetal bovino/DMEM.

Tratamento:

PBMCs Humanas, kasumi-1, Mv-4-11, Hela, e células epiteliais do túbulo proximal renal humano são tratadas com DMSO (controlo), os compostos da invenção, 17-DMAG a concentrações de 0, 5, 25, ou 100 nM (em DMSO) durante 16 horas. As células são então colhidas e enxaguadas em PBS gelo-frio e armazenadas em azoto líquido até análise posterior.

Imunoblot

Os precipitados de PBMC, renal e célula de tumor são preparados em tampão de lise Western (10 mmol/L de HEPES, 42 mmol/L de KCl, 5 mmol/L de MgCl₂, 0,1 mmol/L EDTA, 0,1 mmol/L de EGTA, 1 mmol/L de DTT, 1 % de Triton X-100, recentemente suplementado com 1x cocktail de inibidor de protease de Pierce, Rockford, IL). As concentrações de proteína de lisado são quantificadas por ensaio de ácido bicinonínico (Pierce) e normalizadas. Quantidades iguais de proteína são carregadas em 10 % de Géis NuPAGE Bis-Tris (Invitrogen) e subsequentemente transferidas em membranas de difluoreto de polivinilideno. As membranas são bloqueadas em 5 % de leite em TBST. Anticorpo primário de recetor de glucocorticoide de Santa Cruz Biotechnology, Inc. é adicionado e incubado a temperatura ambiente durante 1 hora com agitação. Os borrões são lavados extensivamente

em TBST antes dos anticorpos secundários serem adicionados para incubação durante a noite a 4 °C com agitação suave. Os borrões são de novo lavados extensivamente e revelados com substrato SuperSignal West Femto (Pierce). Espera-se que os compostos da invenção suprimam a expressão de recetores de glucocorticoides em células de cancro bem como em PBMCs normais e células renais.

Exemplo J: Supressão de Níveis de Recetor de Glucocorticoide *In vivo*

Ratos Sprague-Dawley machos adultos (SD), cinco por grupo, são aleatoriamente atribuídos em cinco grupos de teste que receberam tratamentos como mostrado no Quadro 3:

Quadro 3

Grupo de tratamento	Tratamento
G1	5 mUkg de veículo (5 % de DMSO/ 13,5 % de Cr-RH40/ D5W)
G2	6 mg/kg de 17-DMAG
G3	5 mg/kg de Paclitaxel
G4	80 mg/kg de Composto da invenção
G5	50 mg/kg de Composto da invenção

Os compostos de teste são administrados diariamente intravenosamente via a veia da cauda durante quatro dias. Todos os ratos são sacrificados no dia 5 do estudo. Cerca de 1-2 ml de amostras de sangue são colhidas por animal. As amostras de sangue são então agrupadas juntamente como um grupo para isolamento de PBMC. PBMCs são isoladas e um imunoblot usando um anticorpo que reconhece o recetor de glucocorticoide é preparado, como descrito nos Exemplos I e J.

Exemplo K: Inibição de Topoisomerase II

A capacidade dos compostos da invenção de inibir a atividade de topoisomerase II é examinada com um ensaio de descatenação de ADNk (TopoGEN, Inc. Port Orange, FL). O ADNk substrato é misturado com compostos (10, 100, ou 500 mM) e incubado a 37 °C durante 30 min. A reação é interrompida por meio da adição de 1/5 volume de tampão de interrupção. 20 ml da reação são carregados em gel de agarose a 1 %. A imagem de descatenação de ADNk pelos compostos é tomada por Kodak Image Station 440.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- US 80827606 P [0001]
- US 80825306 P [0001]
- US 80828406 P [0001]
- US 80825506 P [0001]
- US 80833906 P [0001]
- WO 2005000300 A [0033]
- WO 03055860 A [0034]
- WO 2006055760 A [0035]
- WO 2006087077 A [0035]
- WO 2006095783 A [0035]
- WO 2007094819 A [0035]
- US 19365102 A [0100]
- US 92335404 A [0106]
- US 80837606 P [0176]
- US 80834206 P [0176]
- US 80837506 P [0176]
- US 90203107 P [0176]
- US 3845770 A [0286]
- US 3916899 A [0286]
- US 3536809 A [0286]
- US 3598123 A [0286]
- US 4008719 A [0286]
- US 5674533 A [0286]
- US 5059595 A [0286]

- US 5591767 A [0286]
- US 5120548 A [0286]
- US 5073543 A [0286]
- US 5639476 A [0286]
- US 5354556 A [0286]
- US 5733566 A [0286]
- US 6274171 B [0289]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- **BEERAM et al.** *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol. 23 (27), 6771-6790 [0007]
- **XING, M.** *Endocrine-Related Cancer*, 2005, vol. 12, 245-262 [0007]
- **DIAS et al.** *Cancer Res.*, 2005, vol. 65 (23), 10686-10691 [0008]
- **DUYSTER et al.** *Oncogene*, 2001, vol. 20, 5623-5637 [0010] [0097]
- **GEORGAKIS.** *Exp. Hematology*, 2006, vol. 34 (12), 1670-1679 [0010]
- **BONVINI et al.** *Cancer Research*, 2002, vol. 62, 1559-1566 [0010]
- **GULLICK.** *Br. Med. Bull.*, 1991, vol. 47, 87-98 [0017]
- **MODIJTAHEDI ; DEAN.** *Int. J. Oncol.*, 1994, vol. 4, 277-96 [0017]
- **SALOMON et al.** *Crit. Rev. Oncol. Hemato/.*, 1995, vol. 19, 183-232 [0017]
- **LEI et al.** *Anticancer Res.*, 1999, vol. 19, 221-8 [0017]
- **VEALE et al.** *Br. J. Cancer*, 1993, vol. 68, 162-5 [0017]
- **LYNCH et al.** *The New England Journal of Medicine*, 2006, vol. 350, 2129-2139 [0018]
- **LAVICTOIRE et al.** *Journal of Biological Chemistry*, 2003, vol. 278 (7), 5292-5299 [0019]

- **LOWENBERG et al.** *N. Eng. J. Med.*, 1999, vol. 341, 1051-62 [0021]
- **LOPESEDE MENEZES et al.** *Clin. Cancer Res.*, 2005, vol. 11 (14), 5281-5291 [0021]
- *Current Pharmaceutical Design*, 2005, vol. 11, 3449-3457 [0021] [0023]
- **ONO et al.** *J. of Clinical Investigation*, 2005, vol. 115, 919-929 [0022]
- **ARMSTRONG et al.** *Cancer Cell*, 2003, vol. 3, 173-183 [0022]
- **YAO et al.** *Clinical Cancer Research*, 2003, vol. 9, 4483-4493 [0024]
- **YANG et al.** *J Clin Invest.*, 2003, vol. 112, 1851-1861 [0025]
- **VISKOCHIL.** *J Clin Invest.*, 2003, vol. 112, 1791-1793 [0025]
- **MA et al.** *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003, vol. 22, 309-325 [0026] [0087]
- **CHRISTENSEN et al.** *Cancer Research*, 2003, vol. 63, 7345-7355 [0026]
- **BERTHOU et al.** *Oncogene*, 2004, vol. 23, 5387-5393 [0027]
- **NIMMANAPALLI et al.** *Cancer Research*, 2001, vol. 61, 1799-1804 [0029] [0246]
- **GORRE et al.** *Blood*, 2002, vol. 100, 3041-3044 [0029] [0246]
- **T. W. GREENE.** *Protecting Groups in Organic Synthesis.* John Wiley & Sons, Inc, 1981 [0078] [0177] [0180]
- **BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY.** 1995, vol. 172-178, 949-982 [0084]
- **SCHMIT et al.** *Oncogene*, 1999, vol. 18, 2343-2350 [0090]
- **ENGELMAN et al.** *Scienceexpress*, 26 April 2007, 1, www.sciencexpress.org [0093]
- **BERRAM et al.** *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol. 23 (27), 6771-6790 [0095]

- **YARDEN et al.** *EMBO J.*, 1987, vol. 11, 3341-3351 [0099]
- **QIU et al.** *EMBO J.*, 1988, vol. 7, 1003-1011 [0099]
- **MA et al.** *J. Invest Dermatol.*, 1999, vol. 112, 165-170 [0099]
- **MA et al.** *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 13399-13402 [0099]
- **GILLILAND et al.** *Blood*, 2002, vol. 100, 1532-42 [0101]
- **ROSNET et al.** *Acta Haematol.*, 1996, vol. 95, 218 [0101]
- **HAYAKAWA et al.** *Oncogene*, 2000, vol. 19, 624 [0101]
- **MIZUKI et al.** *Blood*, 2000, vol. 96, 3907 [0101]
- **GILLIAND et al.** *Curr. Opin. Hematol.*, 2002, vol. 9, 274-81 [0101]
- **ROSNET et al.** *Blood*, 1993, vol. 82, 1110-19 [0102]
- **SMALL et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, vol. 91, 459-63 [0102]
- **ROSNET et al.** *Leukemia*, 1996, vol. 10, 238-48 [0102]
- **MCKENNA et al.** *Blood*, 2000, vol. 95, 3489-97 [0102]
- **YOKOTA et al.** *Leukemia*, 1997, vol. 11, 1605-09 [0103]
- **RASKO et al.** *Leukemia*, 1995, vol. 9, 2058-66 [0103]
- The Chemotherapy Sourcebook. Williams & Williams, 1992 [0111]
- Holland Frie Cancer Medicine. B.C. Decker Inc, 2000 [0111]
- **VALBUENA et al.** *Modern Pathology*, 2005, vol. 18, 1343-1349 [0114]
- **INOUE et al.** *Cancer Res.*, 1994, vol. 54 (11), 3049-3053 [0116]
- **RICOTTI et al.** *Blood*, 1998, vol. 91, 2397-2405 [0116]
- **RYAN et al.** *J. Neuro. Res.*, 1994, vol. 37, 415-432 [0116]
- **GREENWOOD, D. ; SLACK, R. ; PEUTHERER, J.** Medical Microbiology. Churchill Livingstone Press, 2002 [0120]
- **MIMS, C.; NASH, A. ; STEPHEN, J.** Mims' Pathogenesis of infectious Disease. Academic Press, 2000 [0120]

- **FIELDS, B. N. ; KNIPE, D. M. ; HOWLEY, P. M.** Fields'' Virology. Lippincott Williams and Wilkins, 2001 [0120]
- **J. P. SANFORD et al.** The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy. Antimicrobial Therapy, Inc, 1996 [0120]
- **LUSTER, M.I.; PORTIER, C. ; PAIT, D.G. ; WHITE, K.L., JR. ; GENNINGS, C. ; MUNSON, A.E. ; ROSENTHAL, G.J.** Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1992, vol. 18, 200-210 [0131]
- Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals. **DEAN, J.H. ; HOUSE, R.V. ; LUSTER, M.I.** Principles and Methods of Toxicology. Taylor & Francis, 2001, 1415-1450 [0131]
- **BAKER et al.** Controlled Release of Biological Active Agents. John Wiley and Sons, 1986 [0138]
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics. Mc-Graw-Hill, 1996 [0141] [0303]
- Physician's Desk Reference. Medical Economics Co., Inc, 2003 [0141] [0303]
- **MARCH. J.** Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure. 1992 [0175] [0179]
- **LEE et al.** *J. Immunol.*, 1997, vol. 159, 3211-3219 [0223]
- **SPERLING et al.** *Haemat.*, 1997, vol. 82, 617-621 [0223]
- **ESCRIBANO et al.** *Leuk. Lymph.*, 1998, vol. 30, 459-466 [0223]
- **HASSAN et al.** *Acta. Hem.*, 1996, vol. 95, 257-262 [0223]
- **SAWADA et al.** *Blood*, 1996, vol. 88, 319-327 [0224]
- **SAWAI et al.** *Exp. Hem.*, 1996, vol. 2, 116-122 [0224]
- **VERFAILLIE et al.** *Leuk*, 1998, vol. 12, 136-138 [0224]
- **JONES.** *Curr. Opin. Onc.*, 1997, vol. 9, 3-7 [0224]
- **BEDI et al.** *Blood*, 1995, vol. 86, 1148-1158 [0224]
- **CARPINO et al.** *Cell*, 1997, vol. 88, 197-204 [0224]

- HALLEK et al. *Brit. J Haem.*, 1996, vol. 94, 5-16 [0224]
- BELLONE et al. *J. Cell Physiol.*, 1997, vol. 172, 1-11 [0225]
- TOYOTA et al. *Turn. Biol.*, 1993, vol. 14, 295-302 [0225]
- LAHM et al. *Cell Growth & Differ.*, 1995, vol. 6, 1111-1118 [0225]
- LAHM et al. *Cell Growth & Differ.*, 1995, vol. 6, 1111-1118 [0225]
- LAHM et al. *Cell Growth & Differl.*, 1995, vol. 6, 1111-1118 [0225]
- TURNER et al. *Blood*, 1992, vol. 80, 374-381 [0226]
- HASSAN et al. *Digest. Dis. Science*, 1998, vol. 43, 8-14 [0226]
- HIROTA et al. *Science*, 1998, vol. 279, 577-580 [0226]
- MURTY et al. *Sem. Oncol.*, 1998, vol. 25, 133-144 [0227]
- LOVELAND et al. *J. Endocrinol.*, 1997, vol. 153, 337-344 [0227]
- KONDOH et al. *J. Virol.*, 1991, vol. 65, 3335-3339 [0227]
- KONDOH et al. *J. Urol.*, 1994, vol. 152, 2151-2154 [0227]
- KONDOH et al. *Oncogene*, 1995, vol. 10, 341-347 [0227]
- DYSON et al. *Science*, 1989, vol. 243, 934-937 [0227]
- WERNESS et al. *Science*, 1990, vol. 248, 76-79 [0227]
- SCHEFFNER et al. *Cell*, 1990, vol. 63, 1129-1136 [0227]
- KONDOH. *Oncogene*, 1995, vol. 10, 341-347 [0227]
- LI et al. *Canc. Res.*, 1996, vol. 56, 4343-4346 [0227]
- STROHMEYER et al. *Canc. Res.*, 1991, vol. 51, 1811-1816 [0228]
- RAJPERT-DE MEYTS et al. *Int. J. Androl.*, 1994, vol. 17, 85-92 [0228]
- IZQUIERDO et al. *J. Pathol.*, 1995, vol. 177, 253-258

- [0228]
- **STROHMEYER et al.** *J. Urol.*, 1995, vol. 153, 511-515 [0228]
- **BOKENMEYER et al.** *J. Cance. Res., Clin. Oncol.*, 1996, vol. 122, 301-306 [0228]
- **SANDLOW et al.** *J. Androl.*, 1996, vol. 17, 403-408 [0228]
- **HAMEL et al.** *J. Neuro-Onc.*, 1997, vol. 35, 327-333 [0229]
- **TADA et al.** *J. Neuro.*, 1994, vol. 80, 1063-1073 [0229] [0230]
- **LEVIN et al.** *Principles & Practice of Oncology*, 1997, 2022-2082 [0229]
- **BERDEL et al.** *Canc. Res*, 1992, vol. 52, 3498-3502 [0229]
- **STANULLA et al.** *Act. Neuropath*, 1995, vol. 89, 158-165 [0229]
- **NATALI et al.** *Int. J. Canc.*, 1992, vol. 52, 197-201 [0230]
- **KRISTT et al.** *Neuro.*, 1993, vol. 33, 106-115 [0230]
- **KRISTT et al.** *Neuro*, 1993, vol. 33, 106-115 [0230]
- **BECK et al.** *Blood*, 1995, vol. 86, 3132-3138 [0230]
- **COHEN et al.** *Blood*, 1994, vol. 84, 3465-3472 [0230]
- **LUGO et al.** *MCB*, 1989, vol. 9, 1263-1270 [0231]
- **DALEY et al.** *Science*, 1990, vol. 247, 824-830 [0231]
- **HONDA.** *Blood*, 1998, vol. 91, 2067-2075 [0231]
- Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia. **CAMPBELL ; ARLINGHAUS.** *Advances in Cancer Research.* Academic Press, Inc, 1991, vol. 57, 227-256 [0232]
- UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology New Series. **ARLINGHAUS et al.** *Acute Lymphoblastic Leukemia.* Alan R. Liss, Inc, 1990, vol. 108, 81-90 [0232]
- **PAUL A. INSEL.** Analgesic-Antipyretic and

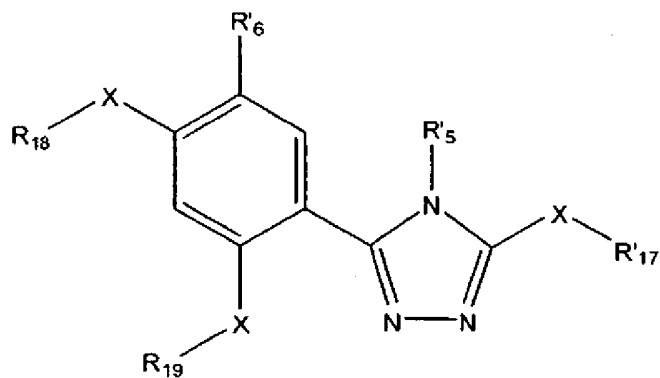
Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 1996, 617-57 [0258]

- **GLEN R. HANSON.** Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 1995, vol. II, 1196-1221 [0258]
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2001, 651-57 [0259]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing, 1990 [0269] [0276]
- **JENS T. CARSTENSEN.** Drug Stability: Principles & Practice. Marcel Dekker, 1995, 379-80 [0272]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing, 1980 [0294] [0295]
- Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. Lea & Febiger, 1985 [0294]
- Physician's Desk Reference. 2003 [0298]
- *Methods Mol Med*, 2003, vol. 85, 149 [0335]
- **G. ELLISON et al.** *Mol. Pathol.*, 2002, vol. 55, 294-299 [0347]
- **S. KYOIZUMI et al.** *Cancer. Res*, 1985, vol. 45, 3274-3281 [0351]
- **GRAFF et al.** *Eur J Cancer*, 2000, vol. 36, 1433-1440 [0369]

Lisboa, 22 de Julho de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



(XI)

ou um tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é -O- ou -S-;

R'₅ é um heteroarilo opcionalmente substituído;

R'₆ é -H, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, ciano, halo, nitro, um cicloalquilo opcionalmente substituído, haloalquilo, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, um heteroaralquilo opcionalmente substituído, -OR₇, -SR₇, -NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -

$\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$, $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_7$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_7$, $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, ou $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$;

R_7 e R_8 , para cada ocorrência, é independentemente, $-\text{H}$, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalquenilo opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, ou um heteraralquilo opcionalmente substituído;

R_{10} e R_{11} , para cada ocorrência, é independentemente $-\text{H}$, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalquenilo opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, ou um heteraralquilo opcionalmente substituído; ou R_{10} e R_{11} , tomados juntamente com o azoto ao qual são unidos, formam um heterociclilo opcionalmente substituído ou um heteroarilo opcionalmente substituído;

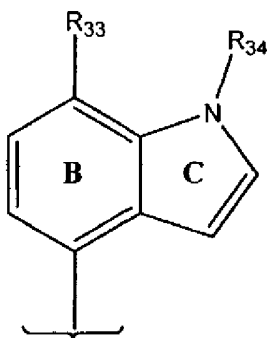
R'_{17} , R_{18} , e R_{19} são, cada um, independentemente, $-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{22}$, ou $(\text{alqu})\text{O}(\text{alqu})$; com a condição de que pelo menos um de R'_{17} , R_{18} , ou R_{19} não seja $-\text{H}$;

R_{22} , para cada ocorrência é independentemente alquilo opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído, $-\text{O}(\text{alqu})$, amino, alquil amino, ou dialquil amino; alqu é um alquilo de cadeia curta;

p , para cada ocorrência, é independentemente 1 ou 2; com a condição de que o composto não seja

3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4] triazol;
 3-((2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4] triazol;
 3-((2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4] triazol;
 3-((2-Hidroxi-4-etoxicarbonioxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoioxi)-5-chloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4] triazol; ou
 3-[2-Hidroxi-4-isobutyri-loxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzo-imidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol.

2. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que R'₅ é representado pela seguinte fórmula:



em que:

R₃₃ é um halo, alquilo de cadeia curta, um alcoxi de cadeia curta, um haloalquilo de cadeia curta, um haloalcoxi de cadeia curta, e alquil sulfanilo de cadeia curta;

R₃₄ é H, um alquilo de cadeia curta, ou um alquilcarbonilo de cadeia curta; e

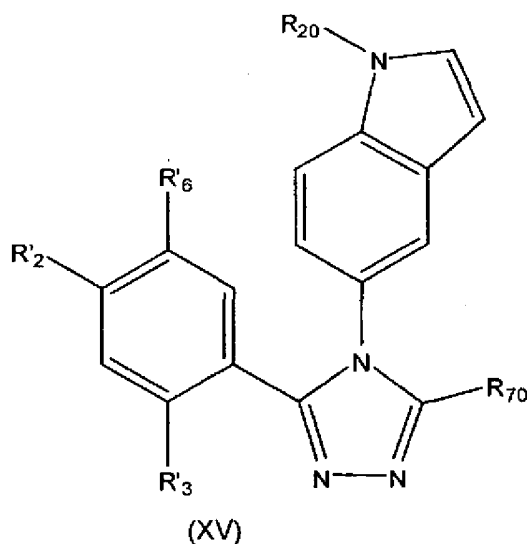
Anel B e Anel C são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes.

3. O composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que R'₆ é um C1-C6 alquilo, um C1-C6 haloalquilo, um C1-C6 alcoxi, um C1-C6 haloalcoxi, um C1-C6

alquil sulfanilo ou um C3-C6 cicloalquilo ou -H.

4. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é 3- metoxipropanoato de 5-hidroxi-2-isopropil-4-(5-(3-metoxipropanoiloxi)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, ou um tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

5. Um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



ou um tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

R_{70} , R'_{2} , e R'_{3} são, independentemente, -OH, -SH, ou -NHR₇;

R'_{6} é um C1-C6 alquilo, um C1-C6 haloalquilo, um C1-C6 alcoxi, um C1-C6 haloalcoxi, um C1-C6 alquil sulfanilo ou um C3- C6 cicloalquilo;

R_7 é -H, um alquilo opcionalmente substituído, um alquenilo opcionalmente substituído, um alquinilo opcionalmente substituído, um cicloalquilo opcionalmente substituído, um cicloalquenilo opcionalmente substituído, um heterociclilo opcionalmente substituído, um arilo

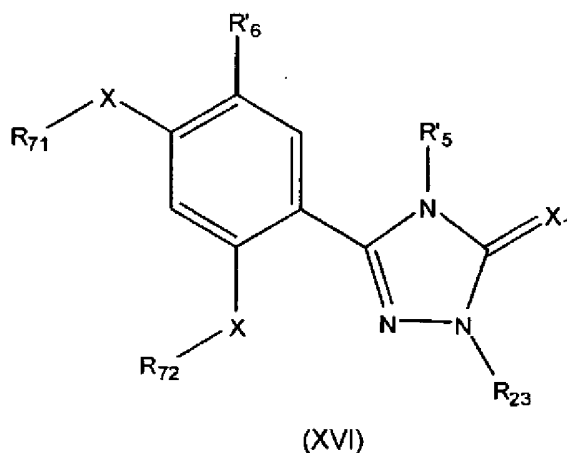
opcionalmente substituído, um heteroarilo opcionalmente substituído, um aralquilo opcionalmente substituído, ou um heteraralquilo opcionalmente substituído;

R₂₀ é C(O)R_y;

R_y é um alquilo opcionalmente substituído.

6. O composto de acordo com a reivindicação 5, em que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em 2-amino-1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona; 1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona; 3-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo; ou 1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-metoxipropan-1-ona; ou um tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável, solvato, clatrato, ou um pró-fármaco do mesmo.

7. Um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



ou um tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é -O- ou -S-;

X_1 é O ou S;

R'_5 é um heteroarilo opcionalmente substituído;

R'_6 é um C1-C6 alquilo, um C1-C6 haloalquilo, um C1-C6 alcoxi, um C1-C6 haloalcoxi, um C1-C6 alquil sulfanilo ou um C3- C6 cicloalquilo;

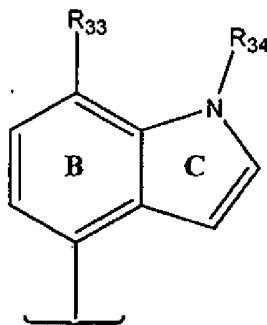
R_{71} e R_{72} são, cada um, independentemente, -H, $-C(O)R_{22}$, ou $(alqu)O(alqu)$;

R_{22} , para cada ocorrência é independentemente alquilo opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído, $-O(alqu)$, amino, alquil amino, ou dialquil amino;

R_{23} é $-C(O)R_{22}$ ou $-alqu-O-C(O)R_{22}$;

alqu é um alquilo de cadeia curta.

8. O composto de acordo com a reivindicação 7, em que R'_5 é representado pela seguinte fórmula:



em que:

R_{33} é um halo, alquilo de cadeia curta, um alcoxi de cadeia curta, um haloalquilo de cadeia curta, um haloalcoxi de cadeia curta, e alquil sulfanilo de cadeia curta;

R_{34} é H, um alquilo de cadeia curta, ou um alquilcarbonilo de cadeia curta; e

Anel B e Anel C são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes.

9. O composto de acordo com a reivindicação 7, em que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em

3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-propionil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 pivalato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo;
 2-amino-3-metilbutanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo;
 2-amino-3-fenilpropanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo;
 2,2-bis(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo;
 tricloridrato de 4-(1-(2-aminoacetil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno bis(2-aminoacetato);
 tricloridrato de 4-(1-(2-aminopropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno bis(2-aminopropanoato); ou
 bis(2-amino-3-fenilpropanoato) tricloridrato de 4-(1-(2-amino-3-fenilpropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno;
 ou um tautómero ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10. Um composto de qualquer uma das reivindicações 1 até 9 para utilização na indução de degradação de uma proteína c-kit, Bcr-Abl, FLT3, ou EGFR; inibição de topoisomerase II; ou modulação da atividade de recetores de glucocorticoides.

11. A utilização de um composto de qualquer uma das reivindicações 1 até 9 para o fabrico de um medicamento para induzir a degradação de uma proteína c-kit, Bcr-Abl,

FLT3, ou EGFR; inibição de topoisomerase II; ou modulação da atividade de recetores de glucocorticoides.

12. Um composto de qualquer uma das reivindicações 1 até 9 para utilização no tratamento de um cancro associado a c-kit, Bcr-Abl, FLT3, ou EGRF; um linfoma não-Hodgkin de célula B ou célula T; tratamento ou inibição da angiogénese; ou bloqueio, oclusão, ou de outro modo disrupção do fluxo sanguíneo em neovasculatura num mamífero.

13. A utilização de um composto de qualquer uma das reivindicações 1 até 9 para o fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de um cancro associado a c-kit, Bcr-Abl, FLT3, ou EGRF; um linfoma não-Hodgkin de célula B ou célula T; tratamento ou inibição da angiogénese; ou bloqueio, oclusão, ou de outro modo disrupção do fluxo sanguíneo em neovasculatura num mamífero.

14. Um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou tautómero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para utilização no tratamento ou prevenção de uma infeção fúngica, bacteriana, viral ou parasítica; ou tratamento ou prevenção de um distúrbio inflamatório ou imune; ou supressão do sistema imune num sujeito.

15. A utilização de um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou tautómero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para o fabrico de um medicamento para tratar ou prevenir uma infeção fúngica, bacteriana, viral ou parasítica; ou tratamento ou prevenção de um distúrbio inflamatório ou imune; ou supressão do sistema imune num indivíduo.

16. Uma composição farmacêutica que compreende um portador farmacologicamente aceitável e um composto de qualquer uma das reivindicações 1 até 9, e que compreende ainda opcionalmente um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Lisboa, 22 de Julho de 2014