

(11) Número de Publicação: **PT 1644363 E**

(51) Classificação Internacional:

C07F 9/6558 (2011.01) **C07D 403/04**
(2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.05.28	(73) Titular(es): GEMIN X PHARMACEUTICALS CANADA INC. 3576 AVENUE DU PARC MONTRÉAL QC H2X 2H7
(30) Prioridade(s): 2003.05.30 US 474741 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.04.12	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.02.22 096/2012	
	(72) Inventor(es): TERRENCE W. DOYLE US GIORGIO ATTARDO CA KENZA DAIRI CA JEAN-FRANCOIS LAVALLEE CA ELISE RIOUX CA
	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS TRI-HETEROCÍCLICOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE CANCRO OU DOENÇAS VIRAIS**

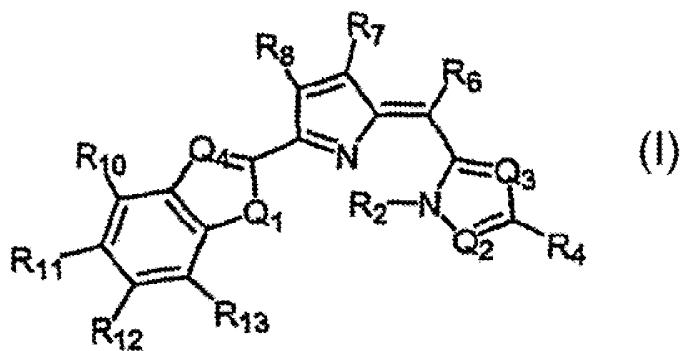
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A NOVOS COMPOSTOS TRIHETEROCÍCLICOS, FÓRMULA (I): E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DESTES, EM QUE: Q1 É -O-, -S- OU -N(R1)-; Q2 É -C(R3)- OU -N-; Q3 É -C(R5)- OU -N-; Q4 É -C(R9)- OU -N-; COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM COMPOSTO TRI-HETEROCÍCLICO E MÉTODOS ÚTEIS PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CANCRO OU UM DISTÚRBIO NEOPLÁSICO COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO DE UM COMPOSTO TRI-HETEROCÍCLICO. OS COMPOSTOS, AS COMPOSIÇÕES E OS MÉTODOS DA INVENÇÃO SÃO TAMBÉM ÚTEIS PARA INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO DE UMA CÉLULA DE CANCRO OU CÉLULA NEOPLÁSICA, TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE UMA INFECÇÃO VIRAL, OU INIBIÇÃO DA REPROLIFERAÇÃO E/OU INFECIOSIDADE DE UM VÍRUS.

RESUMO

"COMPOSTOS TRI-HETEROCÍCLICOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA
TRATAMENTO DE CANCRO OU DOENÇAS VIRAIS"

A presente invenção refere-se a novos Compostos Tri-heterocíclicos, fórmula (I): e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, em que: Q_1 é $-O-$, $-S-$ ou $-N(R_1)-$; Q_2 é $-C(R_3)-$ ou $-N-$; Q_3 é $-C(R_5)-$ ou $-N-$; Q_4 é $-C(R_9)-$ ou $-N-$; composições compreendendo um Composto Tri-heterocíclico e métodos úteis para tratamento ou prevenção de cancro ou um distúrbio neoplásico compreendendo a administração de um Composto Tri-heterocíclico. Os compostos, as composições e os métodos da invenção são também úteis para inibição do crescimento de uma célula de cancro ou célula neoplásica, tratamento ou prevenção de uma infecção viral, ou inibição da replicação e/ou infecciosidade de um vírus.



DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS TRI-HETEROCÍCLICOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE CANCRO OU DOENÇAS VIRAIS"

PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do pedido no. 60/474,741 apresentado a 30 de Maio de 2003, toda a divulgação do qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

1. CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a Compostos Tri-heterocíclicos, composições compreendendo um Composto Tri-heterocíclico, e métodos úteis para tratamento ou prevenção de cancro ou um distúrbio neoplásico compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um Composto Tri-heterocíclico. Os compostos, as composições, e os métodos da invenção são também úteis para tratamento ou prevenção de cancro ou doença neoplásica, ou inibição do crescimento de uma célula de cancro ou célula neoplásica.

2. ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

2.1 CANCRO E DOENÇA NEOPLÁSICA

O cancro afeta aproximadamente 20 milhões de adultos e crianças em todo o mundo, e, este ano, mais de 9 milhões de novos casos serão diagnosticados (International Agency for Research on Cancer; www.irac.fr). De acordo com a American Cancer Society, espera-se que cerca de 563.100 Americanos morram de cancro este ano, mais de 1500 pessoas por dia.

Desde 1990, apenas nos Estados Unidos, perderam-se quase cinco milhões de vidas devido a cancro, e foram diagnosticados aproximadamente 12 milhões de novos casos.

Atualmente, a terapia de cancro envolve cirurgia, quimioterapia e/ou tratamento de radiação para erradicar células neoplásicas num paciente (ver, por exemplo, Stockdale, 1998, "Principles of Cancer Patient Management", em Scientific American: Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Capítulo 12, Secção IV). Todas estas abordagens colocam desvantagens significativas ao paciente. A cirurgia, por exemplo, pode ser contraindicada devido à saúde do paciente ou pode ser inaceitável para o paciente. Adicionalmente, a cirurgia pode não remover completamente o tecido neoplásico. A terapia de radiação é apenas eficaz quando o tecido neoplásico irradiado exibe uma sensibilidade mais elevada a radiação que o tecido normal, e a terapia de radiação pode também frequentemente desencadear efeitos secundários graves. (*Id.*) Em relação à quimioterapia, existe uma variedade de agentes quimioterapêuticos disponíveis para tratamento de doença neoplásica. No entanto, apesar da disponibilidade de uma variedade de agentes quimioterapêuticos, a quimioterapia tem muitas desvantagens (ver, por exemplo, Stockdale, 1998, "Principles Of Cancer Paciente Management" em Scientific American Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., cap. 12, secção 10). Quase todos os agentes quimioterapêuticos são tóxicos, e a quimioterapia causa efeitos secundários significativos e frequentemente perigosos, incluindo náusea grave, depressão da medula óssea, imunossupressão, etc. Adicionalmente, muitas células tumorais são resistentes ou desenvolvem resistência a

agentes quimioterapêuticos através de multi-resistência a fármacos.

Tamura et al., JP61280429, divulga metacicloprodigiosina e/ou prodigiosina-25C como sendo úteis para tratamento de leucemia, mas proporciona apenas dados para a atividade da prodigiosina-25C contra células L-5178Y *in vitro*. Hirata et al., JP-10120562, divulga a utilização de cicloprodigiosina como inibidor da bomba de protões ATPase vacuolar e afirma que a cicloprodigiosina pode ter maior atividade anti-tumoral. Hirata et al., JP-10120563 divulga a utilização de cicloprodigiosina como um fármaco terapêutico para leucemia, como um imunossupressor, e como um indutor de apoptose. JP55162768, para Kirin Brewery Co. Ltd, descreve a prodigiosina para aumento do tempo de sobrevivência de ratinhos com leucemia. Boger, 1988, *J. Org. Chem.* 53: 1405-1415 divulga a atividade citotóxica *in vitro* da prodigiosina, prodigioseno, e 2-metil-3-pentilprodigioseno contra células de leucemia P388 de rato. O National Cancer Institute, (ver o website do Developmental Therapeutics Program de NCI/NIH), divulga dados obtidos a partir dos resultados de uma pesquisa de uma linha celular de tumor humano, incluindo pesquisa de butilciclo-heptil-prodiginina-HCl; no entanto, a pesquisa não proporciona qualquer indicação de que os compostos da pesquisa sejam seletivos para células de cancro (p.ex., em comparação com células normais).

Portanto, existe uma significativa necessidade na técnica de novos compostos e composições, e métodos que sejam úteis para tratamento de cancro ou doença neoplásica com os efeitos secundários acima mencionados reduzidos ou ausentes. Mais, existe uma necessidade de tratamentos de

cancro que proporcionem terapias específicas de células de cancro com maior especificidade e menor toxicidade.

WO-A-98/40380 refere-se a uma classe de compostos 2-(1H-indol-2-il)-5[(2H-pirrol-2-ilideno)metil]-1H-pirrol e à sua utilização como agentes de imunomodulação e para tratamento de leucemia-linfoma de células T do adulto.

WO-A-01/55131 refere-se a uma classe de compostos do tipo pirrol e à sua utilização no tratamento ou prevenção de cancro ou de um distúrbio neoplásico, e para tratamento ou prevenção de uma infecção viral.

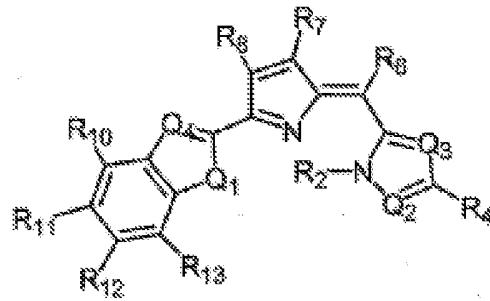
WO-A-03/008410 refere-se a uma classe de compostos do tipo pirrol e à sua utilização em tratamento de cancro, tratamento de doenças virais e causando imunossupressão.

Bioinorganic & Medical Chemistry Letters 10(1) 1121-1242 (2000) refere-se a pró-fármacos de fosfato de um composto PD154075.

A citação ou identificação de qualquer referência na Secção 2 deste pedido não é uma admissão de que tal referência esteja disponível como técnica anterior à presente invenção.

3. RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção engloba compostos possuindo a Fórmula (1a) :



(Ia)

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, em que:

Q_1 é $-N(R_1)-$;

Q_2 é $-C(R_3)-$;

Q_3 é $-C(R_5)-$;

Q_4 é $-C(R_9)-$;

R_1 é $-Y_m(R_a)$, em que $-R_a$ é $-H$, $-OH$, -alquilo C_1-C_8 , -alcenilo C_2-C_8 , -alcinilo C_2-C_8 , -cicloalquilo C_3-C_{12} , -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 membros, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_nOR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_nR_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $-OS(O)_2O-$, $O-C(S)R_{14}$, $O-C(S)OR_{14}$, $O-C(S)NHR_{14}$, $O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, ou $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_2 é $-H$, -alquilo C_1-C_8 ou $-OH$;

R_3 e R_4 são, independentemente, $-Y_m(R_b)$, em que R_b é $-H$, halogénio, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-SH$, $-N_3$, -alquilo C_1-C_8 , $-O-$ (alquilo C_1-C_8), -alcenilo C_2-C_8 , -alcinilo C_2-C_8 , -cicloalquilo C_3-C_{12} , -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 membros, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_nOR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_nR_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $O-C(S)R_{14}$, $O-C(S)OR_{14}$, $O-C(S)NHR_{14}$, $O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, ou $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

$C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ou R_3 e R_4 , juntamente com o átomo de carbono ao qual cada um está ligado, juntam-se para formar um anel de 5 a 9 membros;

R_5 é -alquilo C_1-C_8 ou $-O-$ (alquilo C_1-C_8);

R_6 é $-H$, halogénio, $-OH$, $-NH_2$, -alquilo C_1-C_8 , ou $-O-$ (alquilo C_1-C_8);

R_7 é $-Y_m(R_c)$, em que $-R_c$ é -alquilo C_1-C_8 , $-O-$ (alquilo C_1-C_8), $-O$ -benzilo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_5), $-N$ (alquilo C_1-C_5) $_2$, $-NH$ (fenilo), $-N$ (fenilo) $_2$, $-NH$ (naftilo), $-N$ (naftilo) $_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, -alcenilo C_2-C_8 , $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_nOR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $-O(CH_2)_nC(O)O(CH_2)_nCH_3$, $O-C(S)R_{14}$, $O-C(S)OR_{14}$, $O-C(S)NHR_{14}$, $O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_8 é $-Y_m(R_d)$, em que $-R_d$ é $-H$, $-OH$, halogénio, amino, $-NH$ (alquilo C_1-C_5), $-N$ (alquilo C_1-C_5) $_2$, $-NH$ (fenilo), $-N$ (fenilo) $_2$, $-NH$ (naftilo), $-N$ (naftilo) $_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, -alquilo C_1-C_8 , $-O-$ (alquilo C_1-C_8), $-(alquilo\ C_1-C_8)-OH$, -alcenilo C_2-C_8 , -alcinilo C_2-C_8 , -cicloalquilo C_3-C_{12} , -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 membros, $-OR_1$, $-O(CH_2)_nOR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $O-C(S)R_{14}$, $O-C(S)OR_{14}$, $O-C(S)NHR_{14}$, $O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , e R_{13} são, independentemente, $-Y_m(R_e)$, em que $-R_e$ é $-H$, halogénio, $-NH_2$, alquilo C_1-C_8 , $-NH$ (alquilo

C_1-C_5), $-N(alquilo\ C_1-C_5)_2$, $-NH(fenilo)$, $-N(fenilo)_2$, $-NH(naftilo)$, $-N(naftilo)_2$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_5)$, $-C(O)N(alquilo\ C_1-C_5)_2$, $-NHC(O)(alquilo\ C_1-C_5)$, $-NHC(=NH_2^+)NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3 , -heterociclo de 3 a 9 membros, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_nOR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_nR_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $O-C(S)R_{14}$, $O-C(S)OR_{14}$, $O-C(S)NHR_{14}$, $O-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ou R_{11} e R_{12} juntamente com o átomo de carbono ao qual cada um está ligado, juntam-se para formar um heterociclo de 5 a 9 membros;

cada R_{14} é, independentemente, $-H$, $-alquilo\ C_1-C_8$, $-cicloalquilo\ C_3-C_{12}$, $-fenilo$, $-naftilo$, $-heterociclo\ de\ 3\ a\ 9\ membros$, $-alcenilo\ C_2-C_8$, ou $-alcinilo\ C_2-C_8$;

cada Y é, independentemente, $-alquileno\ C_1-C_8-$, $-alcenileno\ C_2-C_8-$ ou $-alcinileno\ C_2-C_8-$;

cada m é, independentemente, 0 ou 1 ; e

cada n é, independentemente, um inteiro variando de 0 a 6;

em que:

cada grupo $-alquilo\ C_1-C_8$ referido é não substituído ou substituído com um ou mais grupos $-halogénio$, $-NH_2$, $-OH$, $-O(-alquilo\ C_1-C_8)$, $fenilo$ ou $naftilo$;

cada $-alcenilo\ C_2-C_8$ e $-alcinilo\ C_2-C_8$ referidos são não substituídos ou substituídos com um grupo $fenilo$ ou $naftilo$; e

cada $-O-benzilo$ e $-fenilo$ é não substituído ou substituído com: halogénio selecionado a partir de cloro, iodo, bromo, ou fluoro; $alquilo\ C_{1-6}$; $alcenilo\ C_{2-6}$; $alcinilo\ C_{2-6}$; hidroxilo; $alcoxilo\ C_{1-6}$; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo;

tiocarbonilo; sulfônico; sulfonamida; cetona; aldeído; éster; oxigénio (=O); haloalquilo tal como trifluorometilo; cicloalquilo carbocíclico, que pode ser monocíclico ou policíclico fundido ou não fundido tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ou ciclo-hexilo, ou um heterocicloalquilo, que pode ser monocíclico ou policíclico fundido ou não fundido tal como pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ou tiazinilo; arilo carbocíclico ou heterocíclico, monocíclico ou policíclico fundido ou não fundido tal como fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, ou benzofuranilo; benziloxi; amino primário, secundário, ou terciário; $-N(CH_3)_2$; O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; aril-alquilo inferior; CO_2CH_3 ; $-OCH_2CH_3$; metoxi; $CONH_2$; OCH_2CONH_2 ; NH_2 ; SO_2NH_2 ; $OCHF_2$; CF_3 ; e OCF_3 ; cujos substituintes são opcionalmente substituídos por uma estrutura de anel fundido ou ponte tal como $-OCH_2O-$.

Em certas formas de realização específicas, -O-benzilo é não substituído.

Em certas formas de realização específicas, R_7 é 3-metoxibenziloxi.

Em certas formas de realização específicas, -fenilo é não substituído.

Em certas formas de realização específicas, R₁₄ é fenil-dimetilamina. Em formas de realização ainda mais específicas, R₁ é C(O)NHR₁ e R₁₄ é fenil-dimetilamina.

Em certas formas de realização específicas R₇ é -OCH₂C(O)OC₂H₅.

Em certas formas de realização específicas, R₁₄ é benziloxifenilo. Em formas de realização ainda mais específicas, R₁ é C(O)NHR₁₄ e R₁₄ é benziloxifenilo.

Em certas formas de realização específicas, R₁₄ é para-bromo-fenilo. Em formas de realização ainda mais específicas, R₁ é -C(O)R₁₄ e R₁₄ é para-bromo-fenilo.

Em certas formas de realização específicas, R_a é para-hidroxi-fenilo. Em formas de realização ainda mais específicas, Y_m é -CH₂- e R₁₄ é para-hidroxi-fenilo.

Em certas formas de realização específicas, R₇ é -NH(fenil)OCH₃.

Em certas formas de realização específicas R₁ é -(CH₂)₂OS(O)₂O⁻.

Em certas formas de realização específicas, R₁₁ e R₁₂ não estão unidos juntamente com o átomo de carbono ao qual cada um está ligado.

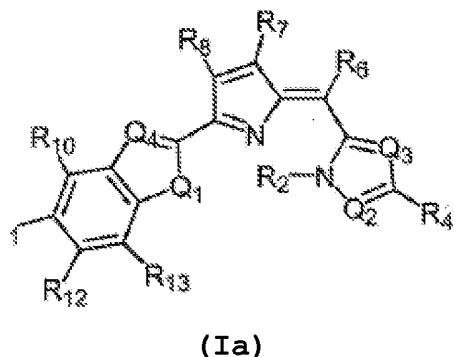
A invenção proporciona ainda uma composição compreendendo um transportador ou veículo farmaceuticamente aceitável e (uma quantidade eficaz de) um composto possuindo a Fórmula (Ia).

O composto da invenção pode ser utilizado em métodos para tratamento de cancro num paciente, compreendendo a administração a um paciente a necessitar deste de uma quantidade eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto possuindo a Fórmula (Ia).

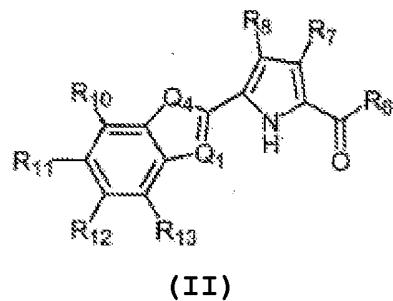
A invenção proporciona assim um composto de Fórmula (Ia) para utilizar num método de tratamento do corpo humano ou animal e para utilizar no tratamento de cancro.

Noutro aspetto, a presente invenção refere-se a métodos úteis para produção dos Compostos Tri-heterocíclicos possuindo a Fórmula (Ia).

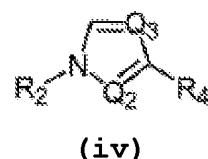
Noutra forma de realização, a invenção proporciona um método para produção de um composto possuindo a Fórmula (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,



que compreende por em contacto um composto de Fórmula (II)

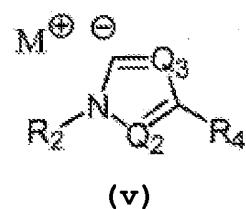


(a) com um composto de Fórmula (iv)

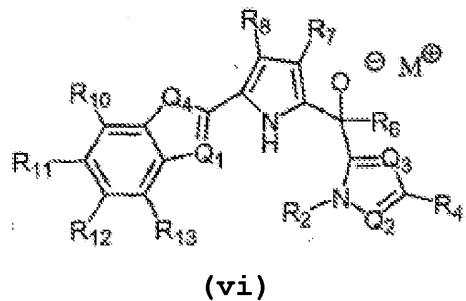


na presença de um solvente orgânico e um ácido prótico, durante um tempo e a uma temperatura suficiente para produzir o composto de Fórmula (Ia),
ou (b)

(i) com um composto de Fórmula (v)



em que M é Li, Na, K, Rb ou Cs,
na presença de um solvente orgânico aprótico, substancialmente anidro, durante um tempo e a uma temperatura suficiente para produzir um composto de Fórmula (vi)

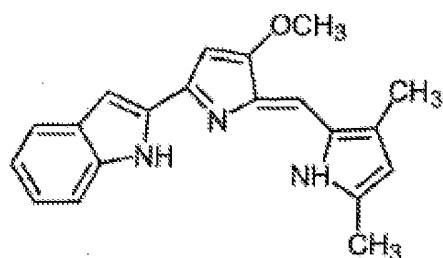


em que M é definido tal como acima; e

(b) protonação do composto de Fórmula (vi) com um dador de H⁺ durante um tempo e a uma temperatura suficiente para produzir um composto de Fórmula (Ia).

Um composto de Fórmula (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste (um "Composto Tri-heterocíclico") é útil para tratamento ou prevenção de cancro ou doença neoplásica num paciente a necessitar de tal tratamento ou prevenção, inibição do crescimento de uma célula de cancro ou célula neoplásica.

Numa forma de realização específica, o Composto Tri-heterocíclico é o Composto 1:



Composto 1

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Noutra forma de realização, o Composto Tri-heterocíclico é um sal tartrato do **Composto 1**.

Ainda noutra forma de realização, o Composto Tri-heterocíclico é um sal mesilato do **Composto 1**.

3.1 DEFINIÇÕES E ABREVIATURAS

Tal como aqui se utiliza, "halogénio" refere-se a -F, -Cl, -Br ou -I.

Tal como aqui se utiliza, "alquilo C₁-C₈" refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada contendo 1-8 átomos de carbono que pode ser não substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais grupos -halogénio, -NH₂, -OH, -O-(alquilo C₁-C₈), fenilo ou naftilo. Exemplos de grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada C₁-C₈ incluem, mas não se limitam a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butil, 3-metil-1-butil, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etyl-1-butilo, 1-heptilo e 1-octilo.

Tal como aqui se utiliza, "alquilo C₁-C₅" refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada contendo 1-5 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilo C₁-C₅ de cadeia linear ou ramificada incluem, mas não se limitam a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo e 1-pentilo.

Tal como aqui se utiliza, "alcenilo C₂-C₈" refere-se a um grupo hidrocarboneto insaturado de cadeia linear ou ramificada contendo 2-8 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla que pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com um grupo fenilo ou naftilo.

Tal como aqui se utiliza, "alcinilo C₂-C₈" refere-se um grupo hidrocarboneto insaturado de cadeia linear ou ramificada contendo 2-8 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla que pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com um grupo fenilo ou naftilo.

Tal como aqui se utiliza, "alquileno C₁-C₈" refere-se a um grupo alquilo C₁-C₈ no qual um dos átomos de hidrogénio do grupo alquilo C₁-C₈ foi substituído com uma ligação.

Tal como aqui se utiliza, "alcenileno C₂-C₈" refere-se a um grupo alcenilo C₂-C₈ no qual um dos átomos de hidrogénio do grupo alcenilo C₂-C₈ foi substituído com uma ligação.

Tal como aqui se utiliza, "alcinileno C₂-C₈" refere-se a um grupo alcinilo C₂-C₈ no qual um dos átomos de hidrogénio do grupo alcinilo C₂-C₈ foi substituído com uma ligação.

Tal como aqui se utiliza, "cicloalquilo C₃-C₁₂" refere-se a um sistema de anéis de hidrocarboneto monocíclico, bicíclico ou tricíclico não aromático saturado contendo 3-12 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquilo C₃-C₁₂ incluem mas não se limitam a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, norbornilo, adamantilo, biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, e biciclo[2.2.2]octilo.

Tal como aqui se utiliza, um "-heterociclo de 3 a 9 membros" é um anel de átomos de carbono de 3 a 9 membros monocíclico ou bicíclico aromático ou não aromático e de 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de oxigénio, azoto e enxofre. Exemplos de heterociclos de 3 a 9 membros incluem, mas não se limitam a, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azirinilo, diaziridinilo, diazirinilo, oxaziridinilo, azetidinilo, azetidinonilo, oxetanilo, tietanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinazolinilo, pirrolidinilo, purinilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benztiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, pirimidinilo, isoindolilo e indazolilo.

Um "anel de 5 a 9 membros" é um anel monocíclico ou bicíclico aromático ou não aromático de 5 a 9 membros de apenas átomos de carbono, ou de átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de oxigénio, azoto e enxofre. Exemplos de anéis de 5 a 9 membros incluem, mas não se limitam a, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou ciclo heptilo, que podem ser saturados ou insaturados, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinazolinilo, pirrolidinilo, purinilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benztiazolilo, tiofenilo, pirazolilo,

triazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, pirimidinilo, isoindolilo e indazolilo.

Tal como aqui se utiliza, um grupo -O-benzilo pode ser substituído ou não substituído.

Tal como aqui se utiliza, um grupo -fenilo pode ser substituído ou não substituído.

Quando os grupos aqui descritos são referidos como sendo "substituídos ou não substituídos", quando substituídos, podem ser substituídos com qualquer substituinte ou substituintes desejados que não afetem adversamente a atividade desejada do composto. Exemplos de substituintes preferidos são os verificados nos compostos exemplares e nas formas de realização aqui divulgados, bem como halogénio (cloro, iodo, bromo, ou fluoro); alquilo C₁₋₆; alcenilo C₂₋₆; alcinilo C₂₋₆; hidroxilo; alcoxilo C₁₋₆; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldeído; éster; oxigénio (=O); haloalquilo (p.ex., trifluorometilo); cicloalquilo carbocíclico, que pode ser monocíclico ou policíclico fundido ou não fundido (p.ex., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ou ciclo-hexilo), ou um heterocicloalquilo, que pode ser monocíclico ou policíclico fundido ou não fundido (p.ex., pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ou tiazinilo); arilo carbocíclico ou heterocíclico, monocíclico ou policíclico fundido ou não fundido (p.ex., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo,

benzimidazolilo, benzotiofenilo, ou benzofuranilo); benziloxi; amino (primário, secundário, ou terciário); -N(CH₃)₂; O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; aril-alquilo inferior; CO₂CH₃; -OCH₂CH₃; metoxi; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; e tais porções podem também ser opcionalmente substituídas por uma estrutura de anéis fundidos ou ponte, por exemplo -OCH₂O-.

Estes substituintes podem opcionalmente ser ainda substituídos com um substituinte selecionado a partir de tais grupos.

Uma "quantidade eficaz" é uma quantidade de um Composto Tri-heterocíclico que é eficaz para: tratamento ou prevenção de cancro ou doença neoplásica; inibição do crescimento de uma célula de cancro ou célula neoplásica; tratamento ou prevenção de uma infecção viral; ou inibição da replicação ou infecciosidade de um vírus.

A frase "substancialmente anidro", tal como aqui se utiliza ligada a uma mistura reacional ou um solvente orgânico, significa que a mistura reacional ou o solvente orgânico comprehende menos de cerca de 1 porcento de água em peso; numa forma de realização, menos de cerca de 0,5 porcento de água em peso; e noutra forma de realização, menos de cerca de 0,25 porcento de água em peso da mistura reacional ou do solvente orgânico.

Numa forma de realização, quando administrados a um paciente, p.ex., um mamífero para utilização veterinária ou um humano para utilização clínica, os Compostos Tri-heterocíclicos são administrados de forma isolada. Tal como aqui se utiliza, "isolado" significa que os Compostos Tri-

heterocíclicos são separados de outros componentes de (a) uma fonte natural, tal como um planta ou célula, de preferência cultura bacteriana, ou (b) uma mistura reacional química orgânica sintética. Noutra forma de realização, através de técnicas convencionais, os Compostos Tri-heterocíclicos são purificados. Tal como aqui se utiliza, "purificado" significa que quando isolado, o isolado contém pelo menos 95%, de preferência pelo menos 98%, de um único Composto Tri-heterocíclico em peso do isolado.

Tal como aqui se utiliza, o termo "valor T/C" refere-se ao valor obtido quando: (a) a alteração em relação ao limiar do volume tumoral médio de ratinhos tratados é dividida pela alteração em relação ao limiar do volume tumoral de ratinhos de controlo negativo; e (b) o valor numérico obtido no passo (a) é multiplicado por 100.

É reconhecido que os Compostos Tri-heterocíclicos da invenção podem ter um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e, portanto, existir como estereoisómeros, tais como isómeros de ligação dupla (i.e., isómeros geométricos), enantiómeros, ou diastereómeros. De acordo com a invenção, as estruturas químicas aqui representadas, e portanto os compostos da invenção, englobam todos os enantiómeros e estereoisómeros correspondentes, isto é, tanto a forma estereometricamente pura (p.ex., geometricamente pura, enantiometricamente pura, ou diastereometricamente pura) como misturas enantioméricas e estereoisoméricas, p.ex., racematos.

Tal como aqui se utiliza e a menos que indicado em contrário, o termo "estereometricamente puro" significa uma

composição que compreende um estereoisómero de um composto e é substancialmente livre de outros estereoisómeros desse composto. Por exemplo, uma composição estereomericamente pura de um composto possuindo um centro quiral será substancialmente livre do enantiómero oposto do composto. Uma composição estereomericamente pura de um composto possuindo dois centros quirais será substancialmente livre de outros diasteriómeros do composto. Um composto estereomericamente puro típico compreende mais de cerca de 80% em peso do estereoisómero do composto e menos de cerca de 20% em peso de outros estereoisómeros do composto, de preferência mais de cerca de 90% em peso de um estereoisómero do composto e menos de cerca de 10% em peso dos outros estereoisómeros do composto, ainda de preferência mais de cerca de 95% em peso de um estereoisómero do composto e menos de cerca de 5% em peso dos outros estereoisómeros do composto, e ainda de maior preferência mais de cerca de 97% em peso de um estereoisómero do composto e menos de cerca de 3% em peso dos outros estereoisómeros do composto.

As misturas enantioméricas e estereoisoméricas dos compostos da invenção podem ser separadas nos seus enantiómeros ou estereoisómeros componentes através de métodos bem conhecidos, tais como cromatografia gasosa de fase quiral, cromatografia líquida de alta resolução de fase quiral, cristalização do composto como um complexo de sais quirais, ou cristalização do composto num solvente quiral. Enantiómeros e estereoisómeros podem também ser obtidos a partir de intermediários estereomericamente ou enantiomericamente puros, reagentes, e catalisadores através de métodos de síntese assimétrica bem conhecidos.

Deve observar-se que se existir uma discrepância entre uma estrutura apresentada e um nome dado a essa estrutura, manda a estrutura apresentada. Adicionalmente, se a estereoquímica de uma estrutura ou de uma porção de uma estrutura não for indicada, por exemplo, a negrito ou linhas tracejadas, a estrutura ou porção da estrutura deve ser interpretada como englobando todos os seus estereoisómeros.

As seguintes abreviaturas e suas definições, a menos que definido de outro modo, são utilizadas nesta descrição:

<u>Abreviatura</u>	<u>Definição</u>
BOC	-C(O)OC(CH ₃) ₃
DEF	N,N-dietilformamida
dppf	1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetra-hidrofurano
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
MeOH	metanol
Tf	-SO ₂ CF ₃
dba	dibenzilidenoacetona
Ph	Fenilo
TBDMSCI	Cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsililo
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
LC/MS	Cromatografia Líquida/Espectrometria de Massa

4. BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 compara o efeito do tartrato do Composto **1** na viabilidade das linhas celulares de cancro HI299 e C33A e das linhas celulares normais HMEC e MRC5, medido 72 horas após tratamento com 0,5 µM do tartrato do Composto **1**.

A Figura 2 ilustra a variação no peso corporal de ratinhos SCID ao longo do tempo após tratamento com cisplatina a uma dose de 4 mg/kg ou tartrato do Composto **1** a uma dose de 4,5 mg/kg. A linha -□- representa o grupo de controlo, a linha -Δ- representa o grupo de tratamento com cisplatina, e a linha celular -○- representa o grupo de tratamento com tartrato do Composto **1**.

A Figura 3 ilustra a mudança no volume tumoral em ratinhos SCID que foram implantados com células de cancro cervical humano C33A e tratados com cisplatina a uma dose de 4 mg/kg ou tartrato do Composto **1** a uma dose de 4,5 mg/kg. A linha -□- representa o grupo de controlo, a linha -Δ- representa o grupo de tratamento com cisplatina, e a linha -○- representa o grupo de tratamento com tartrato do Composto **1**.

Figura 4: Conversão do Composto **66** (Pro-Fármaco) no Composto **1** (Fármaco) ao longo do tempo na presença de fosfatase alcalina placentária humana purificada.

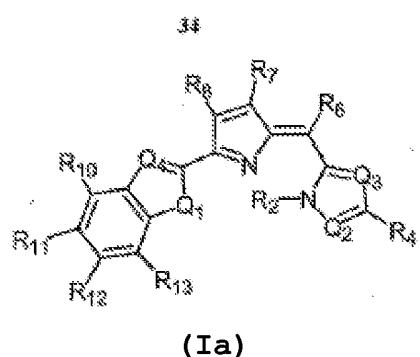
Figura 5: Conversão do Composto **66** (Pró-Fármaco) no Composto **1** (Fármaco) ao longo do tempo na presença de fosfatase intestinal de vitelo purificada.

Figura 6: O efeito do Sal Mesilato do Composto **1** e Composto **66** (pró-fármaco) no crescimento de tumores da próstata em ratinhos.

5. DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5.1 OS COMPOSTOS TRI-HETEROCÍCLICOS DE FÓRMULA (Ia)

Tal como afirmado acima, a presente invenção engloba compostos possuindo a Fórmula (Ia)



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, em que:
 Q_1-Q_4 , R_2 , R_4 , R_6-R_8 e $R_{10}-R_{13}$ são definidos acima para os compostos de fórmula (Ia).

Uma primeira subclasse dos Compostos Tri-heterocíclicos de Fórmula (Ia) é aquela em que:

Q_1 é $-NH-$;

Q_2 é $-C(R_3)-$;

Q_3 é $-C(R_5)-$; e

Q_4 é $-C(R_9)-$.

Uma segunda subclasse dos Compostos Tri-heterocíclicos de Fórmula (Ia) é aquela em que:

Q_1 é $-NH-$;

Q_2 é $-C(R_3)-$;

Q_3 é $-C(R_5)-$;

Q_4 é $-CH-$; e

R_2 e R_6 são $-H$.

Uma terceira subclasse dos Compostos Tri-heterocíclicos de Fórmula (Ia) é aquela em que:

Q_1 é $-NH-$;

Q_2 é $-C(R_3)-$;

Q_3 é $-C(R_5)-$;

Q_4 é $-CH-$; e

R_2 , R_4 , R_6 , R_8 e $R_{10}-R_{13}$ são $-H$.

Uma quarta subclasse dos Compostos Tri-heterocíclicos de Fórmula (Ia) é aquela em que:

Q_1 é $-NH-$;

Q_2 é $-C(\text{alquilo } C_1-C_8)-$;

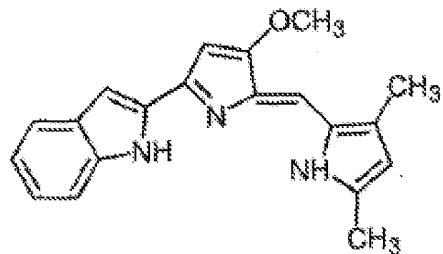
Q_3 é $-C(\text{alquilo } C_1-C_8)-$;

Q_4 é $-CH-$;

R_2 , R_4 , R_6 , R_8 e $R_{10}-R_{13}$ são $-H$; e

R_7 é $-O-(\text{alquilo } C_1-C_8)$.

Um Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (Ia) ilustrativo é:

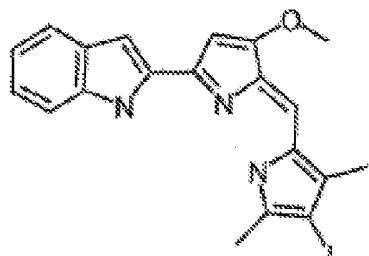


Composto 1

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

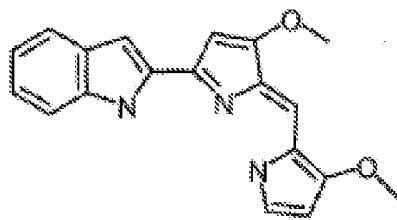
Numa forma de realização, um sal farmaceuticamente aceitável do Composto **1** é um sal tartrato. Noutra forma de realização, o sal farmaceuticamente aceitável do Composto **1** é um sal mesilato.

Outros Compostos Tri-heterocíclicos de Fórmula (Ia) ilustrativos são mostrados abaixo:



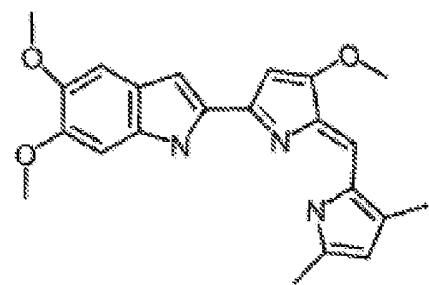
Composto **2**

2-[5-(4-Iodo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;



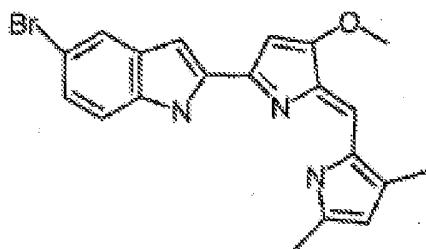
Composto **3**

2-[4-Metoxi-5-(3-metoxi-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;



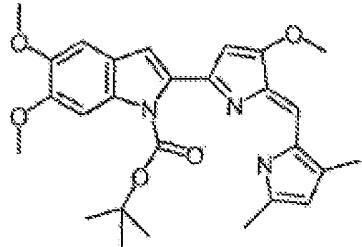
Composto **4**

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-indol;



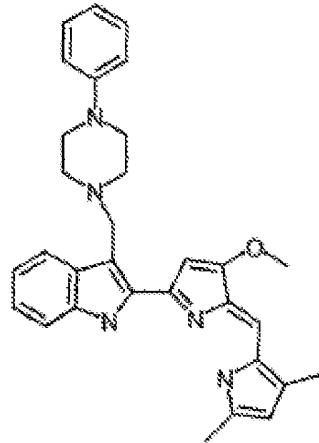
Composto **7**

5-Bromo-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;



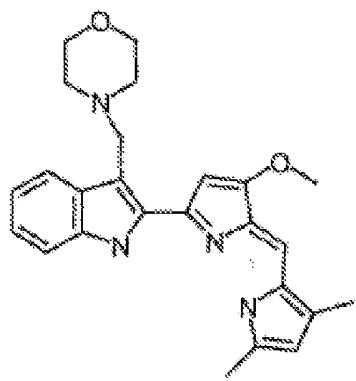
Composto 5

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5*H*-pirrol-2-il]-5,6-dimetoxi-indol-1-carboxílico;



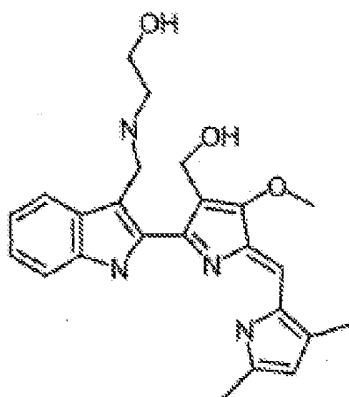
Composto 8

2-[5-(3,5-Dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5*H*-pirrol-2-il]-3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;



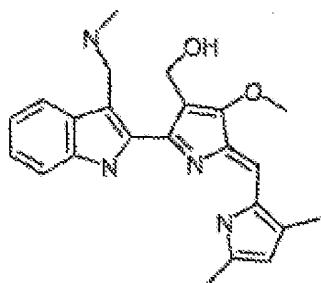
Composto 6

2-[5-(3,5-Dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5*H*-pirrol-2-il]-3-morfolin-4-ilmetil-1*H*-indol;

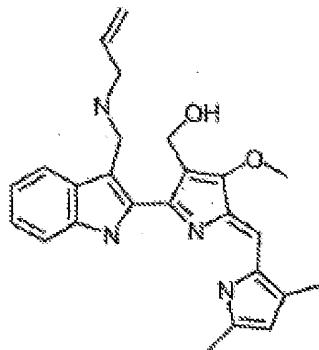


Composto 9

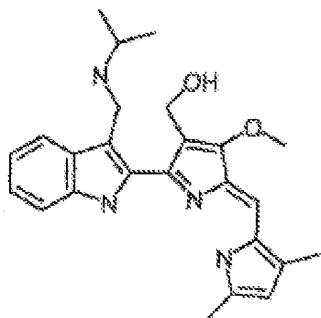
2-((2-[5-(3,5-Dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetíleno)-3-hidroximetyl-4-metoxi-5*H*-pirrol-2-il]-1*H*-indol-3-ilmetil)-amino)-etanol;

Composto **10**

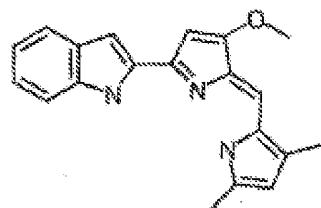
[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-2-(3-metilaminometil-1H-indol-2-il)-5H-pirrol-3-il]-metanol;

Composto **13**

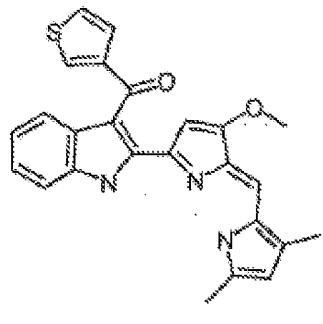
[2-(3-Alilaminometil-1H-indol-2-il)-5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-3-il]-metanol;

Composto **11**

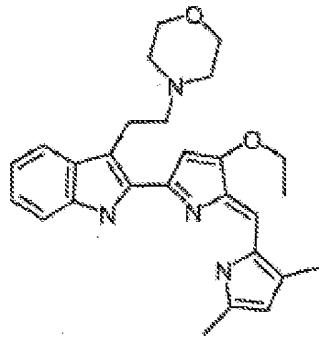
(5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-[3-(isopropilamino-metil)-1H-indol-2-il]-4-metoxi-5H-pirrol-3-il}-metanol;

Composto **1**

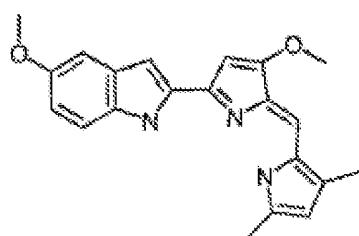
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

Composto **12**

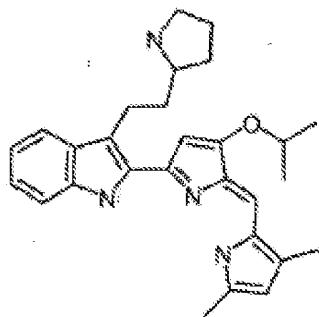
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-tiofen-3-il-metanona;

Composto **14**

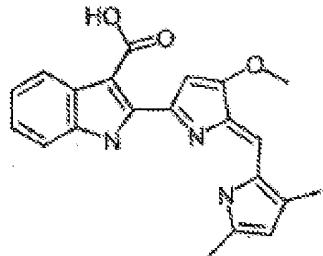
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-morfolin-4-il-etyl)-1H-indol;

Composto **15**

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5-metoxi-1H-indol;

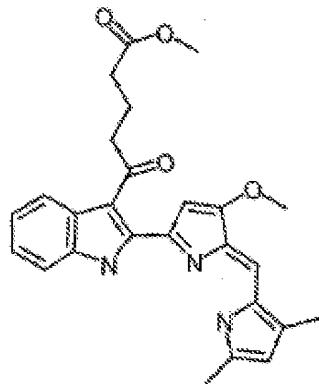
Composto **18**

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-pirrolidin-2-yl-etyl)-1H-indol;



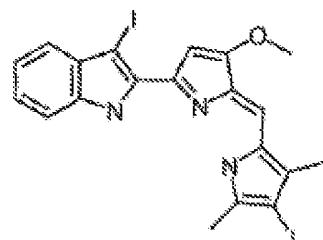
Composto 16

Ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carboxílico;



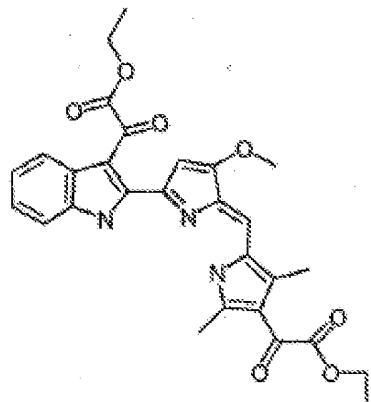
Composto 19

Éster metílico do ácido 5-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-5-oxo-pentanóico;



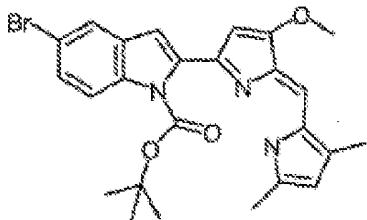
Composto 17

3-Iodo-2-[5-(4-iodo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

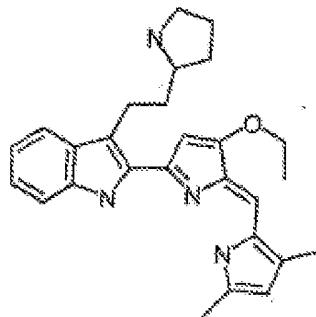


Composto 20

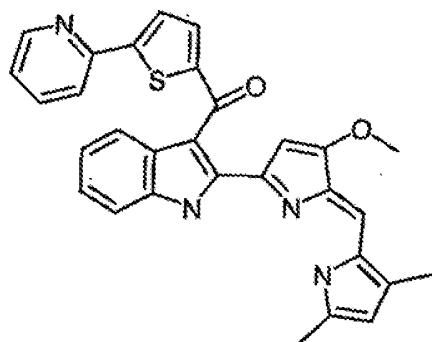
Éster etílico do ácido {2-[5-(4-ethoxioxalil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

Composto **21**

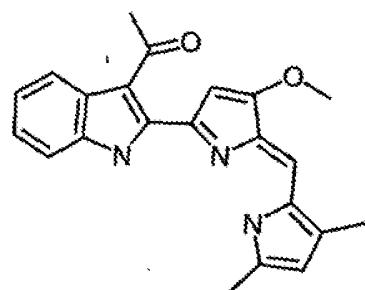
Éster *terc*-butílico do ácido 5-bromo-2-[5-(3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5*H*-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;

Composto **24**

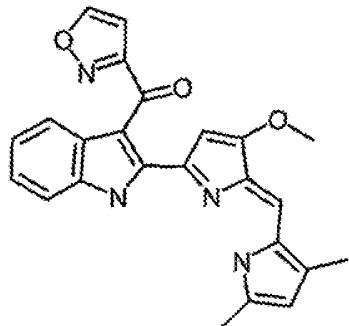
2-[5-(3,5-Dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetíleno)-4-etoxi-5*H*-pirrol-2-il]-3-(2-pirrolidin-2-il-etyl)-1*H*-indol;

Composto **22**

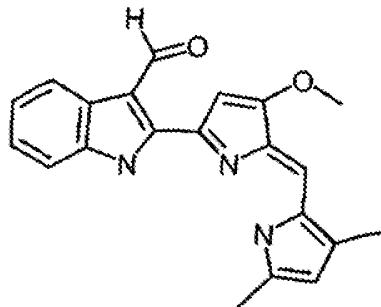
{2-[5-(3,5-Dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5*H*-pirrol-2-il]-1*H*-indol-3-il}-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona;

Composto **25**

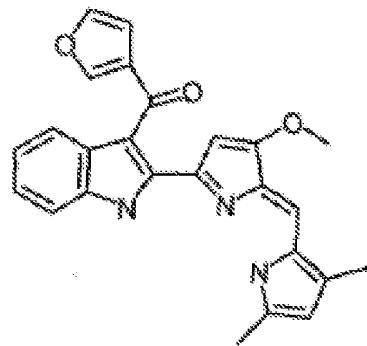
1-{2-[5-(3,5-Dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5*H*-pirrol-2-il]-1*H*-indol-3-il}-etanona;

Composto **23**

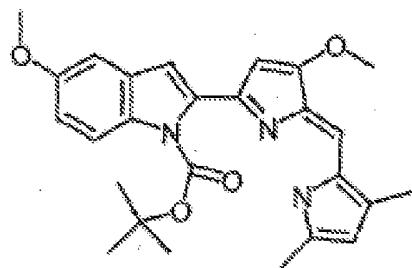
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-isoxazol-3-il-metanona;

Composto **26**

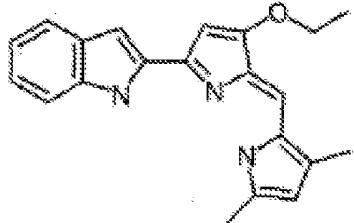
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carbaldeído;

Composto **27**

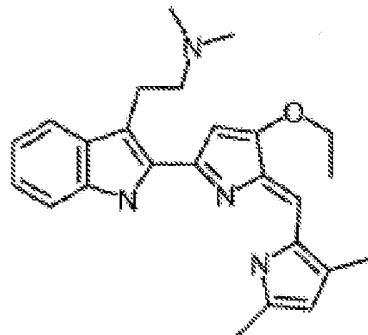
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-furan-3-il-metanona;

Composto **30**

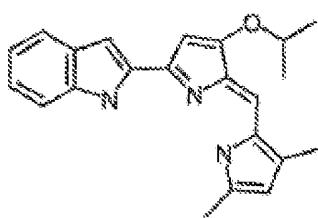
Éster *terc*-butílico do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5-metoxi-indol-1-carboxílico;

**Composto 28**

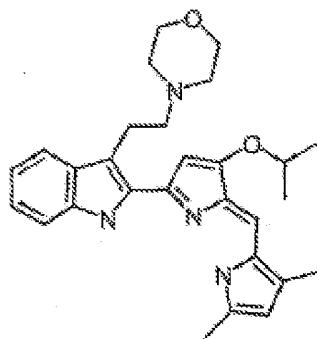
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

**Composto 31**

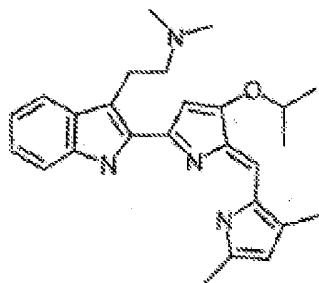
(2-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-etil)-dimetilamina;

**Composto 29**

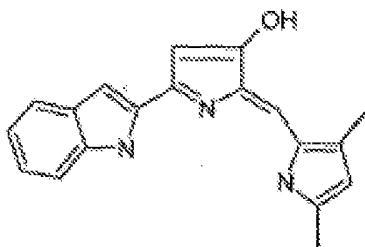
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

**Composto 32**

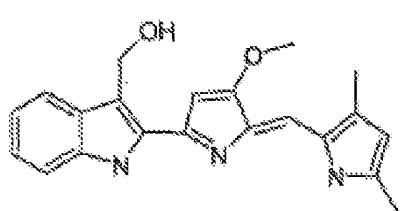
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-morfolin-4-il-etyl)-1H-indol; e

Composto **33**

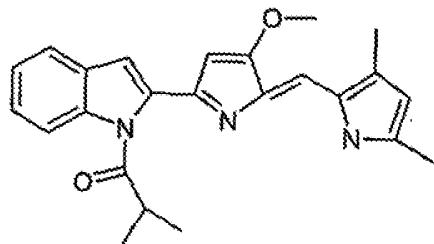
(2-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-etil)-dimetil-amina

Composto **34**

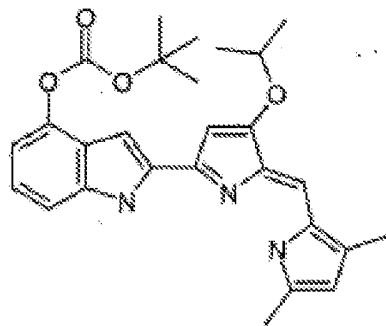
2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pyrrol-3-ol

Composto **37**

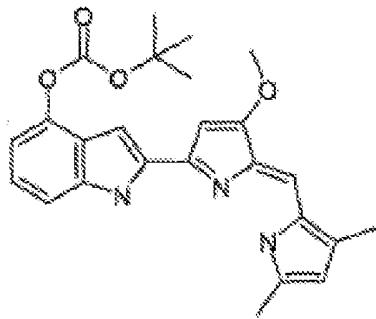
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-metanol

Composto **35**

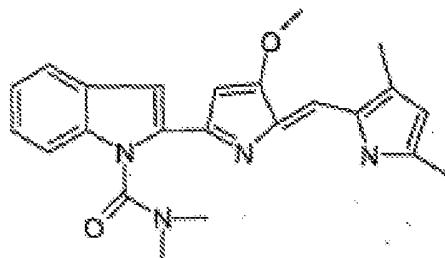
1-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-ill]-indol-1-ill}-2-metil-propan-1-ona

Composto **38**

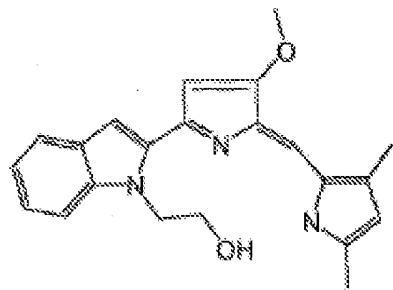
Éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-ill]-1H-indol-4-ílico do éster *terc*-butílico do ácido carbónico

Composto **36**

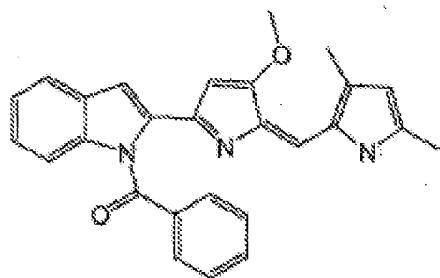
Éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-ill]-indol-4-ílico do éster *terc*-butílico do ácido carbónico

Composto **39**

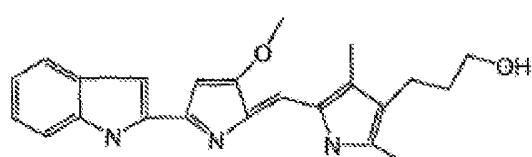
Dimetilamida do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-ill]-indol-1-carboxílico

Composto **40**

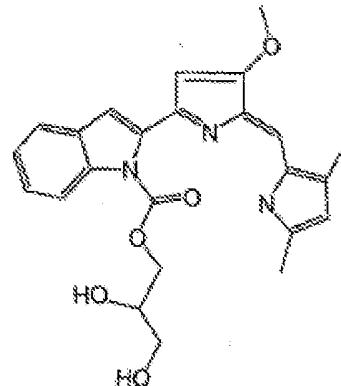
2-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-etanol

Composto **43**

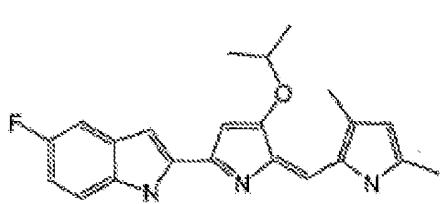
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-fenil-metanona

Composto **41**

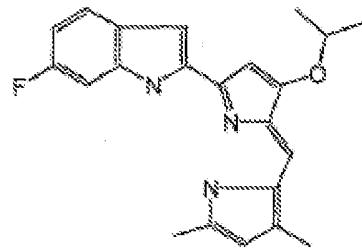
3-{5-[5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-pirrol-2-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il}-propan-1-ol

Composto **44**

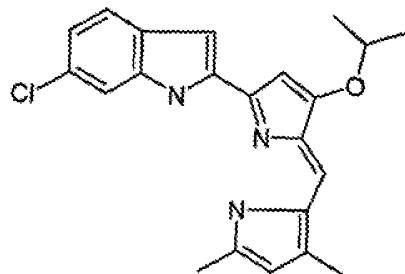
Éster 2,3-di-hidroxipropílico do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico

**Composto 42**

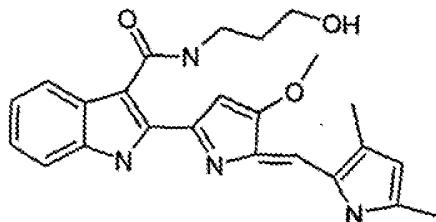
2-[5-(3,5-Dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5*H*-pirrol-2-il]-5-fluoro-1*H*-indol

**Composto 45**

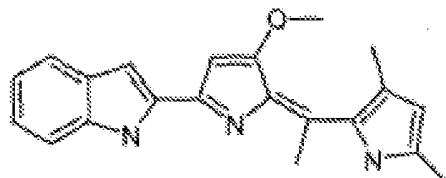
2-[5-(3,5-Dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5*H*-pirrol-2-il]-6-fluoro-1*H*-indol

**Composto 46**

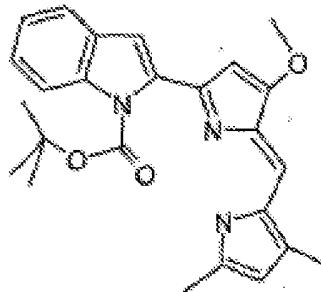
6-Cloro-2-[5-(3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5*H*-pirrol-2-il]-1*H*-indol

**Composto 48**

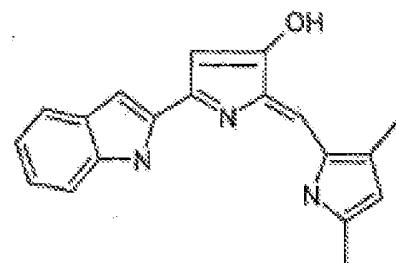
(3-Hidroxi-propil)-amida do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5*H*-pirrol-2-il]-1*H*-indol-3-carboxílico

Composto **47**

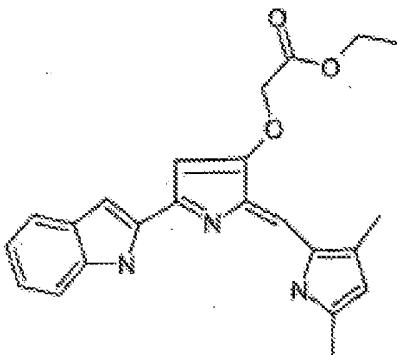
2-{5-[1-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-il)-etilideno]-4-metoxi-5H-pirrol-2-il}-1H-indol

Composto **49**

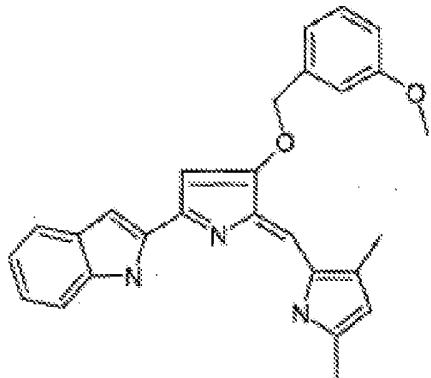
Éster *terc*-butílico do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico

Composto **50**

2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-ol

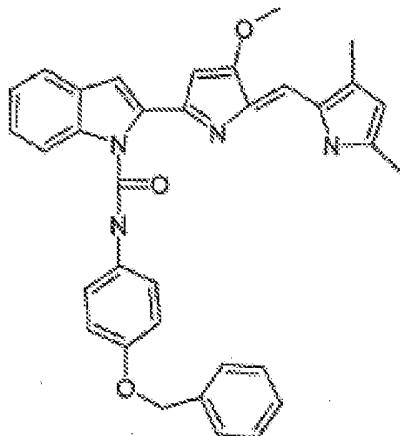
Composto **53**

Éster etílico do ácido [2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-iloxi]-acético



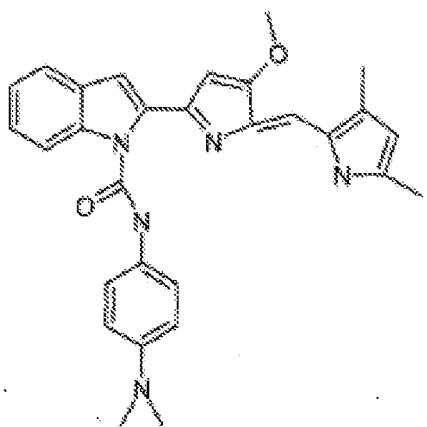
Composto 51

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-(3-metoxi-benziloxi)-5H-pirrol-2-il]-1H-indol



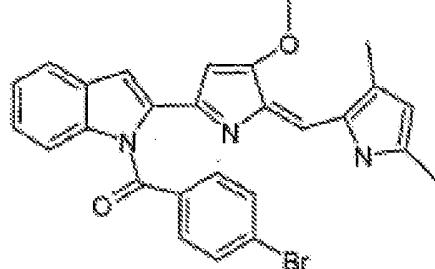
Composto 54

(4-Benziloxi-fenil)-amida do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico

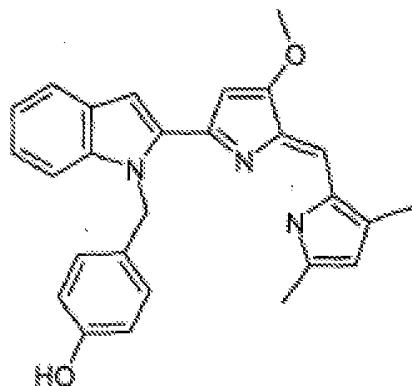


Composto 52

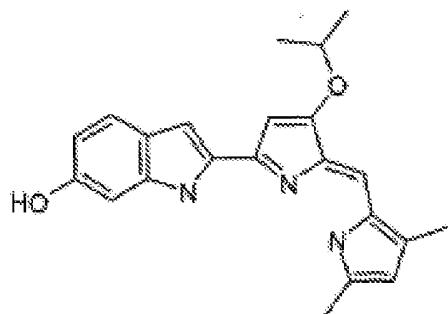
(4-Dimetilamino-fenil)-amida do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico

Composto **55**

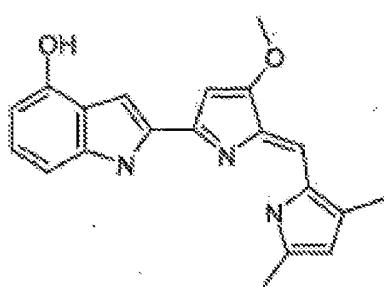
(4-Bromo-fenil)-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-methoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-metanona

Composto **58**

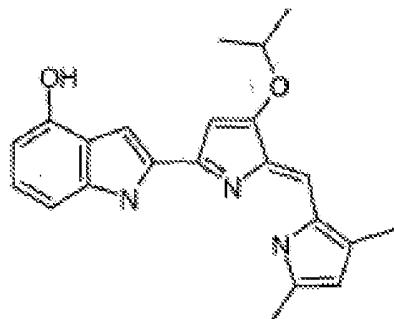
4-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-ilmetil}-fenol

Composto **56**

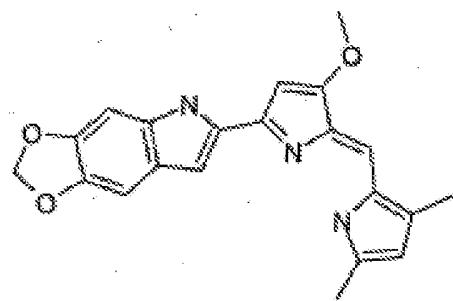
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-6-ol

Composto **59**

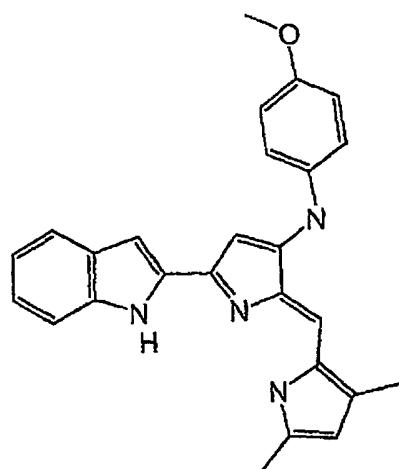
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ol

Composto **57**

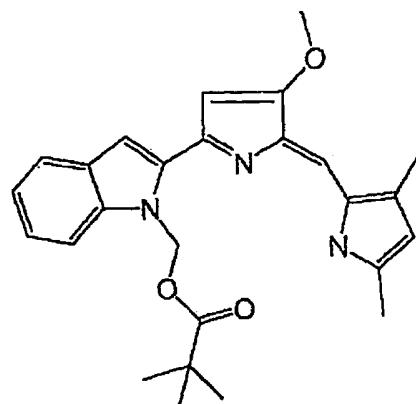
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ol

Composto **60**

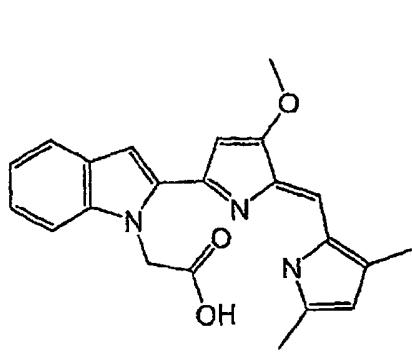
6-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol

Composto **61**

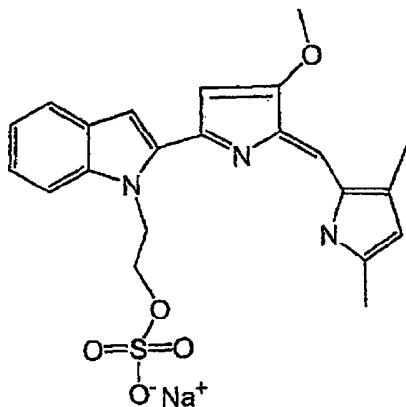
[2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-il]- (4-metoxifenil)-amina

Composto **64**

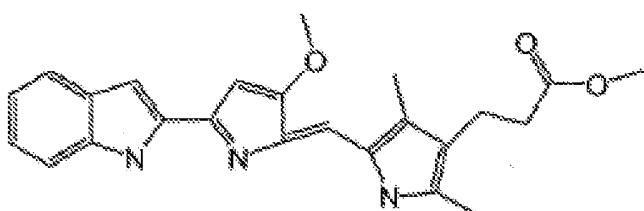
Éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-ilmetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico

**Composto 62**

Ácido {2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-acético

**Composto 65**

Sal sódico do éster mono-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-etílico) do ácido sulfúrico

**Composto 63**

Éster metílico do ácido 3-{5-[5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-pirrol-2-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il}-propiónico

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

5.4 MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DOS COMPOSTOS TRI-HETEROCÍCLICOS

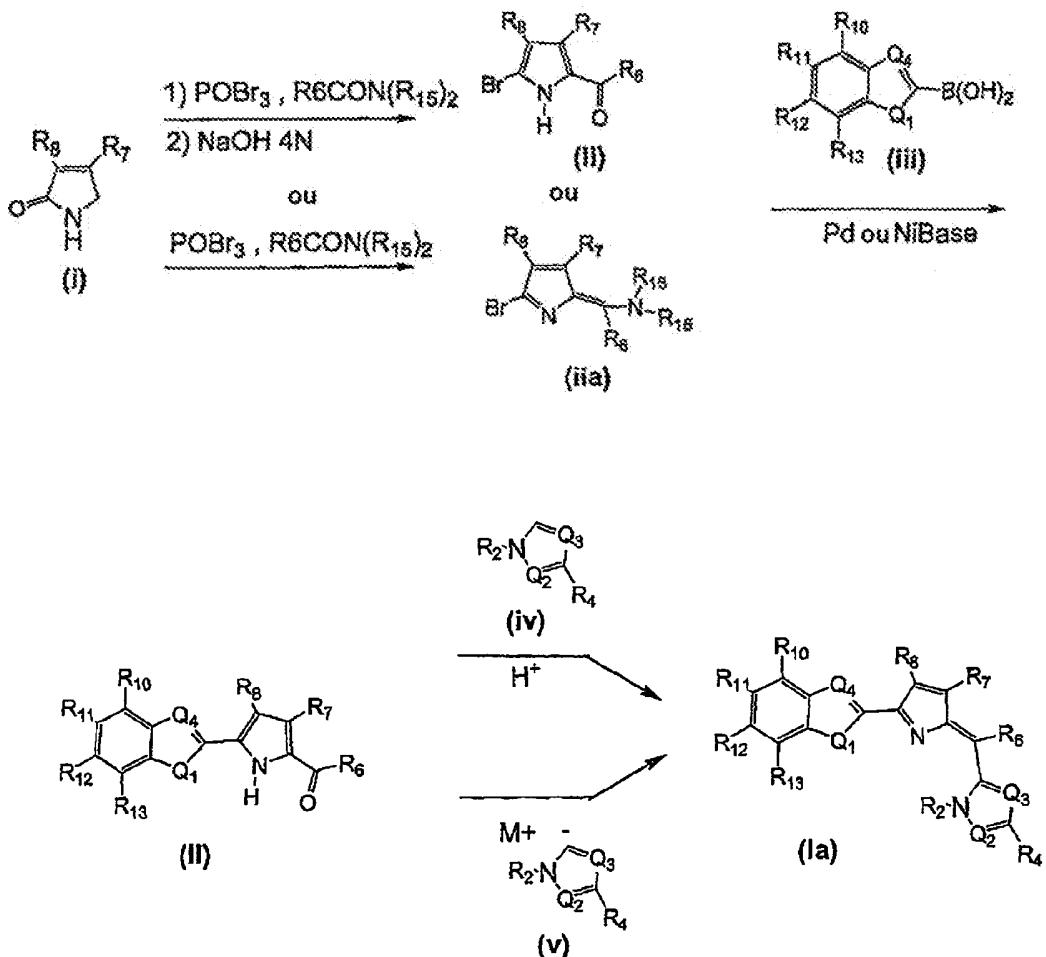
A invenção proporciona ainda métodos úteis para produção de Compostos Tri-heterocíclicos.

Os compostos da invenção podem ser obtidos através de metodologia padrão de síntese bem conhecida, ver p.ex. March, *J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4th ed., 1992. Métodos ilustrativos são descritos abaixo. Os materiais de partida úteis para preparação dos compostos da invenção e intermediários estão, portanto, comercialmente disponíveis ou podem ser preparados a partir de materiais comercialmente disponíveis utilizando métodos e reagentes de síntese conhecidos.

Um exemplo de vias sintéticas úteis para produção dos Compostos Tri-heterocíclicos é exposto abaixo e generalizado no **Esquema 1**.

Os Compostos Tri-heterocíclicos podem ser obtidos através de síntese orgânica convencional, p.ex., tal como descrito abaixo. O Esquema 1 indica um método geral através do qual os Compostos Tri-heterocíclicos podem ser obtidos, em que Q₁-Q₄, R₂, R₄, R₆-R₈ e R₁₀-R₁₃ são definidos acima.

Esquema 1

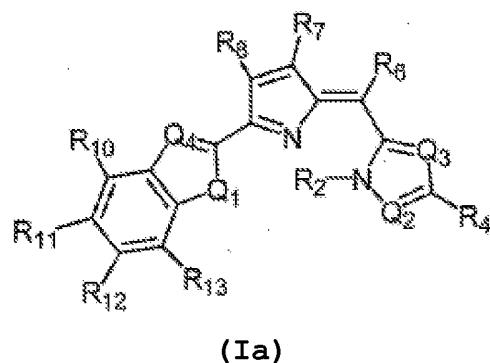


Por exemplo, uma pirrolidinona comercialmente disponível ou preparada sinteticamente de Fórmula (i) é sujeita a formilação de Vilsmeier na presença de brometo de fosforilo e alquil-formamida para proporcionar um pirrolil-aldeído bromado de Fórmula (ii) ou uma pirrolil-enamina bromada (iiia). O composto de Fórmula (ii) ou (iiia) é então sujeito a uma reação de reticulação catalisada com paládio ou níquel com um ácido borónico de Fórmula (iii) para proporcionar um Composto di-heterocíclico de Fórmula (II). O Composto de Fórmula (II) é então ligado sob condições acídicas com um pirrol de Fórmula (iv) para proporcionar um

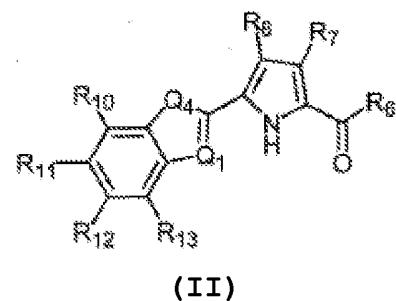
Composto de Fórmula (**Ia**). Numa forma de realização alternativa, o Composto de Fórmula (**II**) é condensado com um composto de Fórmula (**v**) (um anião de um Composto de Fórmula (**iv**)) para proporcionar um Composto de Fórmula (**Ia**).

5.4.1 PRODUÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (Ia) A PARTIR DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (II) ATRAVÉS DE LIGAÇÃO MEDIADA POR ÁCIDO

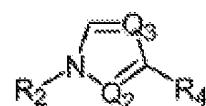
Numa forma de realização particular, a invenção proporciona métodos para produção de Compostos Tri-heterocíclicos de Fórmula (Ia)



compreendendo por em contacto um composto de Fórmula (II)



com um composto de Fórmula (iv)



(iv)

na presença de um solvente orgânico e um ácido prótico, durante um tempo e a uma temperatura suficientes para produzir o composto de Fórmula (Ia)

em que Q_1-Q_4 , R_2 , R_4 , R_6-R_8 e $R_{10}-R_{13}$ são definidos acima para os Compostos Tri-heterocíclicos de Fórmula (Ia).

A formação de um Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (Ia) pode ser monitorizada utilizando técnicas analíticas convencionais, incluindo, mas não se limitando a, cromatografia de camada fina ("TLC"), cromatografia líquida de alta resolução ("HPLC"), cromatografia gasosa ("GC"), e espectroscopia de ressonância magnética nuclear ("RMN") tal como RMN de ^1H ou ^{13}C .

A concentração do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) na mistura reacional varia tipicamente de cerca de 0,01 moles a cerca de 3 moles por litro da mistura reacional. Noutra forma de realização, a concentração do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) na mistura reacional varia de cerca de 0,05 moles a cerca de 1 moles por litro da mistura reacional. Noutra forma de realização, a concentração do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) na mistura reacional varia de cerca de 0,1 moles a cerca de 0,5 moles por litro da mistura reacional.

A quantidade de Composto de Fórmula (iv) na mistura reacional está tipicamente presente num excesso molar de pelo menos cerca de 1,5 vezes a um excesso molar de cerca de 10 vezes relativamente à quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Numa forma de realização, a quantidade de Composto de Fórmula (iv) na mistura reacional é de um excesso molar de pelo menos cerca de 2 vezes a um

excesso molar de cerca de 10 vezes relativamente à quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, a quantidade do Composto de Fórmula (iv) na mistura reacional é de um excesso molar de pelo menos cerca de 3 vezes a um excesso molar de cerca de 10 vezes relativamente à quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II).

A quantidade de ácido prótico na mistura reacional varia tipicamente de cerca de 0,0001 a cerca de 5 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, a quantidade de ácido prótico na mistura reacional varia de cerca de 0,001 a cerca de 3 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, a quantidade de ácido prótico na mistura reacional varia de cerca de 0,01 a cerca de 1 equivalente molar por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II).

Ácidos próticos adequados para utilização nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam a, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido fluorídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido *p*-bromobenzenossulfônico, ácido *p*-nitrobenzenossulfônico, ácido trifluorometilbenzenossulfônico, misturas destes e misturas aquosas destes. Noutra forma de realização, o ácido prótico é ácido clorídrico aquoso ou ácido bromídrico aquoso.

A mistura reacional compreende ainda um solvente orgânico. Solventes orgânicos adequados incluem, mas não se limitam a, álcoois, tais como metanol, etanol, isopropanol e terc-butanol; e éteres, tais como éter dietílico, éter diisopropílico, THF e dioxano. Numa forma de realização, o solvente é metanol ou etanol.

Numa forma de realização, a mistura reacional é substancialmente anidra.

A quantidade de solvente orgânico na mistura reacional está tipicamente presente a uma quantidade de pelo menos cerca de 10 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Numa forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que é pelo menos cerca de 20 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que é pelo menos cerca de 30 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que é pelo menos cerca de 40 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Numa forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que varia de cerca de 10 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que varia de cerca de 20 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-

heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que varia de cerca de 30 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que varia de cerca de 40 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II).

Tipicamente, a reação prossegue durante um tempo variando de cerca de 5 minutos a cerca de 20 horas. Numa forma de realização, a reação prossegue durante um tempo variando de cerca de 10 minutos a cerca de 10 horas. Noutra forma de realização, a reação prossegue durante um tempo variando de cerca de 30 minutos a cerca de 2 horas.

Tipicamente, a temperatura reacional varia de cerca de 25°C a cerca de 100°C. Numa forma de realização, a temperatura reacional varia de cerca de 25°C a cerca de 40°C. Noutra forma de realização, a temperatura reacional está a cerca da temperatura ambiente.

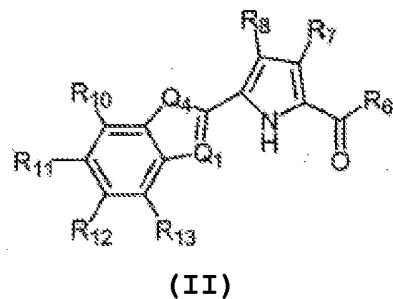
Tipicamente, o rendimento global do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (Ia) isolado e purificado é mais de cerca de 70 porcento com base na quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) ou na quantidade do Composto de Fórmula (iv). Numa forma de realização, o rendimento global do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (Ia) isolado e purificado é de mais de cerca de 75 porcento com base na quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) ou na quantidade do Composto de Fórmula (iv).

Noutra forma de realização, o rendimento global do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (Ia) isolado e purificado é de mais de cerca de 80 porcento com base na quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) ou na quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (iv).

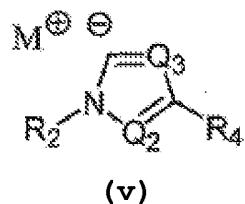
5.4.2 MÉTODO PARA PRODUÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (Ia) A PARTIR DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (II) ATRAVÉS DE UMA REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO

Noutra forma de realização, a invenção proporciona métodos para produção de um Composto de Fórmula (Ia) compreendendo os passos:

(a) contacto de um composto de Fórmula (II)

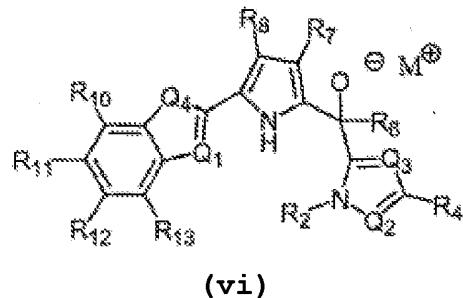


com um composto de Fórmula (v)



em que M é Li, Na, K, Rb ou Cs,
na presença de um solvente orgânico aprótico,
substancialmente anidro, durante um tempo e a uma

temperatura suficientes para produzir um composto de Fórmula (vi),



em que M é definido tal como acima; e

(b) protonação do composto de Fórmula (vi) com um dador de H⁺ durante um tempo e a uma temperatura suficientes para produzir o composto de Fórmula (Ia),

em que Q₁-Q₄, R₂, R₄, R₆-R₈ e R₁₀-R₁₃ são definidos acima para os compostos de fórmula (Ia).

A formação de um Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (Ia) pode ser monitorizada utilizando técnicas analíticas convencionais, incluindo, mas não se limitando a, TLC, HPLC, GC, e RMN, tal como RMN de ¹H ou ¹³C.

A concentração do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) na mistura reacional varia tipicamente de cerca de 0,01 moles a cerca de 3 moles por litro da mistura reacional. Numa forma de realização, a concentração do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) na mistura reacional varia de cerca de 0,05 moles a cerca de 1 mole por litro da mistura reacional. Noutra forma de realização, a concentração do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) na mistura reacional varia de cerca de 0,1 moles a cerca de 0,5 moles por litro da mistura reacional.

A quantidade de Composto de Fórmula (v) na mistura reacional está tipicamente entre cerca de uma quantidade equimolar e cerca de um excesso molar de 2 vezes relativamente a uma quantidade equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Numa forma de realização, a quantidade de Composto de Fórmula (v) na mistura reacional é cerca de equimolar relativamente à quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II).

Numa forma de realização, a mistura reacional é substancialmente anidra.

Um composto de Fórmula (v) pode ser preparado através de desprotonação de um Composto de Fórmula (iv) com uma base, tal como n-butil-lítio, utilizando métodos que são bem conhecidos dos peritos na técnica de síntese orgânica. Para exemplos de métodos úteis para a preparação de um Composto de Fórmula (v) a partir de um Composto de Fórmula (iv) utilizando uma base, ver Martinez *et al.*, *J. Org. Chem.*, 46: 3760 (1981) e Minato *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 22: 5319 (1981).

A mistura reacional comprehende também um solvente orgânico aprótico, substancialmente anidro. Solventes apróticos adequados incluem, mas não se limitam a, THF, DMF, DMSO, N-metilpirrolidinona e éter dietílico. Tais solventes apróticos podem ser tornados substancialmente anidros sendo armazenados sobre um agente secante, sendo armazenados sobre crivos moleculares, ou através de destilação.

Numa forma de realização, o solvente aprótico é THF substancialmente anidro, que foi destilado a partir de benzofenona-cetilo de sódio.

A quantidade de solvente orgânico na mistura reacional é tipicamente de pelo menos cerca de 10 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Numa forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que é pelo menos cerca de 20 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que é pelo menos cerca de 30 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que é pelo menos cerca de 40 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Numa forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que varia de cerca de 10 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que varia de cerca de 20 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que varia de cerca de 30 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente na mistura reacional numa quantidade que varia de cerca de 40 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II).

Tipicamente, o passo (a) é realizado a uma temperatura entre cerca de -78°C e cerca de 100°C. Numa forma de realização, o passo (a) é realizado a uma temperatura entre cerca de -25°C e cerca de 75°C. Noutra forma de realização, o passo (a) é realizado a uma temperatura entre cerca de -10°C e cerca de 30°C. Tipicamente, o passo (a) é realizado durante uma quantidade de tempo suficiente para proporcionar uma mistura reacional possuindo uma quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) que diminuiu em pelo menos cerca de 85 porcento da sua quantidade original. Numa forma de realização, a quantidade de tempo é suficiente para proporcionar uma mistura reacional possuindo uma quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) que diminuiu em pelo menos cerca de 90 porcento da sua quantidade original. Noutra forma de realização, a quantidade de tempo é suficiente para proporcionar uma mistura reacional possuindo uma quantidade do Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) que diminuiu em pelo menos cerca de 93 porcento da sua quantidade original. O progresso da reação pode ser monitorizado utilizando técnicas analíticas convencionais, incluindo, mas não se limitando a, qualquer uma das descritas acima.

Tipicamente, o passo (a) é realizado durante um período de tempo variando de cerca de 0,5 horas a cerca de 48 horas. Noutra forma de realização, o passo (a) é realizado durante um período de tempo variando de cerca de 2 horas a cerca de 24 horas. Noutra forma de realização, o passo (a) é realizado durante um período de tempo variando de cerca de 4 horas a 12 horas.

O método engloba também o passo de protonação do Composto de Fórmula (vi) com um dador de H⁺.

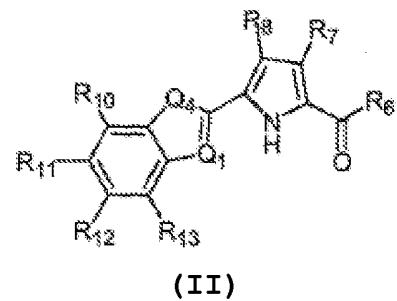
Dadores de H⁺ adequados incluem, mas não se limitam a, água e um ácido prótico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido fluorídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido *p*-bromobenzenossulfônico, ácido *p*-nitrobenzenossulfônico, ácido *p*-trifluorometilbenzenossulfônico e misturas destes. Numa forma de realização, o ácido é ácido clorídrico ou ácido bromídrico. Noutra forma de realização, o ácido é ácido clorídrico aquoso ou ácido bromídrico aquoso.

Tipicamente, o passo (b) é realizado durante um período de tempo variando de cerca de 10 segundos a cerca de 1 hora. Noutra forma de realização, o passo (b) é realizado durante um período de tempo variando de cerca de 30 segundos a cerca de 0,5 horas. Noutra forma de realização, o passo (b) é realizado durante um período de tempo variando de cerca de 1 minuto a cerca de 10 minutos.

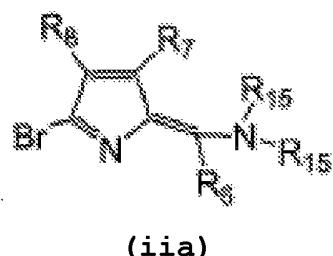
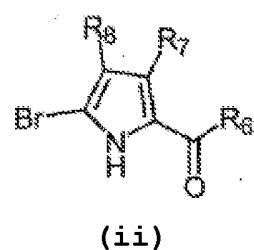
O Composto de Fórmula (Ia) pode ser isolado e purificado tal como descrito acima.

5.4.5 MÉTODO PARA PRODUÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (II) **UTILIZANDO UM ÁCIDO BORÓNICO**

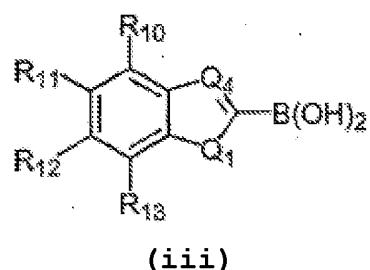
Os métodos para produção de um composto de Fórmula (II)



incluem um método compreendendo o contacto de um composto de Fórmula (ii) ou um composto de Fórmula (iia)



com um composto de Fórmula (iii)



na presença de um solvente orgânico, uma base, e um catalisador de Ni ou Pd, durante um tempo e a uma

temperatura suficientes para formar um composto de Fórmula (II),

em que Q_1 , Q_4 , R_6-R_8 e $R_{10}-R_{13}$ são definidos acima e em que R_{15} é independentemente alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo ou fenilo.

A formação de um Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (II) pode ser monitorizada utilizando técnicas analíticas convencionais, incluindo, mas não se limitando a, TLC, HPLC, GC, e RMN tal como RMN de 1H ou ^{13}C .

A concentração do Composto de Fórmula (ii) ou (iia) varia tipicamente de cerca de 0,01 moles a cerca de 3 moles por litro do solvente. Numa forma de realização, a concentração do Composto de Fórmula (ii) ou (iia) varia de cerca de 0,05 moles a cerca de 1 mole por litro do solvente. Noutra forma de realização, a concentração do Composto de Fórmula (ii) ou (iia) varia de cerca de 0,1 mole a cerca de 0,5 moles por litro do solvente.

A quantidade de Composto de Fórmula (iii) varia tipicamente de cerca de um equivalente molar a cerca de um excesso molar de 3 vezes por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Numa forma de realização, a quantidade de Composto de Fórmula (iii) varia de cerca de um equivalente molar a cerca de um excesso molar de 2 vezes por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Noutra forma de realização, a quantidade de Composto de Fórmula (iii) é de cerca de um excesso molar de 1,5 vezes por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia).

Bases adequadas para utilização no método incluem, mas não se limitam a, carbonatos metálicos álcali, tais como Na_2CO_3

e K_2CO_3 ; hidróxidos de metais de terras álcali e de terras alcalinas, tais como $LiOH$, $NaOH$, KOH , $RbOH$, $CsOH$, $FrOH$, $Be(OH)_2$, $Mg(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$, $Ba(OH)_2$, e $Ra(OH)_2$; e alcóxidos de metais de terras álcali e de terras alcalinas, tais como $LiOR$, $NaOR$, KOR , $RbOR$, $CsOR$, $FrOR$, $Be(OR)_2$, $Mg(OR)_2$, $Ca(OR)_2$, $Sr(OR)_2$, $Ba(OR)_2$, e $Ra(OR)_2$, em que R é um grupo alquilo tal como, mas não se limitando a, metilo, etilo, n-butilo, t-butilo, ou iso-propilo. Bases adicionais adequadas para utilização no método incluem acetato de sódio, acetato de potássio, K_3PO_4 , $TlOH$, e aminas impedidas tais como trietilamina e diisopropiletilamina. Numa forma de realização, a base é $Ba(OH)_2$.

A quantidade de base varia tipicamente de cerca de um equivalente molar a cerca de um excesso molar de 3 vezes por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Numa forma de realização, a quantidade de base é de cerca de um equivalente molar a cerca de um excesso molar de 2 vezes por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Noutra forma de realização, a quantidade de base é de cerca de um excesso molar de 1,5 vezes por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Numa forma de realização alternativa, a quantidade de base e a quantidade do Composto de Fórmula (iii) são equimolares.

Catalisadores de Ni e Pd adequados para utilização na invenção incluem, mas não se limitam a, $Pd(dppf)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dba)_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(dba)_2$, $Pd_2(dba)_3/P(OMe)_3$, $Pd_2(dba)_3/P(t-butil)_3$, $NiCl_2[P(OMe)_3]_2$, $Ni(dppf)_2Cl_2$, $Ni(NEt_2)_2Cl_2$ e $Ni(PPh_3)_4$. Numa forma de realização, o catalisador é $Pd(dppf)_2Cl_2$.

A quantidade de catalisador de Ni ou Pd varia tipicamente de cerca de 0,001 equivalentes molares a cerca de uma

quantidade equimolar por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Numa forma de realização, a quantidade de catalisador varia tipicamente de cerca de 0,01 equivalentes molares a cerca de 0,5 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Noutra forma de realização, a quantidade de catalisador varia tipicamente de cerca de 0,05 equivalentes molares a cerca de 0,2 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia).

A quantidade de solvente orgânico é tipicamente de pelo menos cerca de 10 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Numa forma de realização, o solvente orgânico está presente numa quantidade que é pelo menos de cerca de 20 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente numa quantidade que é de pelo menos cerca de 30 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Numa forma de realização, o solvente orgânico está presente numa quantidade que é de pelo menos cerca de 40 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Numa forma de realização, o solvente orgânico está presente numa quantidade que varia de cerca de 10 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Numa forma de realização, o solvente orgânico está presente numa quantidade que varia de cerca de 20 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Numa forma de realização, o solvente orgânico está presente numa quantidade que varia de cerca de 30 equivalentes molares a

cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia). Noutra forma de realização, o solvente orgânico está presente numa quantidade que varia de cerca de 40 equivalentes molares a cerca de 1000 equivalentes molares por equivalente do Composto de Fórmula (ii) ou (iia).

Tipicamente, o período de tempo varia de cerca de 1 hora a cerca de 20 horas. Numa forma de realização, o período de tempo varia de cerca de 1 hora a cerca de 10 horas. Noutra forma de realização, o período de tempo varia de cerca de 2 horas a 6 horas.

Tipicamente, a temperatura varia de cerca de 25°C a cerca de 150°C. Noutra forma de realização, a temperatura varia de cerca de 40°C a cerca de 120°C. Noutra forma de realização, a temperatura varia de cerca de 50°C a cerca de 100°C.

Solventes adequados incluem, mas não se limitam a, éteres, tais como éter dietílico e éter diisopropílico; THF, dioxano, DMF, DMF/água, DMSO, benzeno e tolueno.

Numa forma de realização, o solvente é uma mistura de DMF/água.

Numa forma de realização específica, o solvente é uma mistura de DMF/água a 4:1.

O Composto de Fórmula (II) pode ser isolado e purificado tal como descrito acima para o Composto Tri-heterocíclico de Fórmula (Ia).

5.5 ADMINISTRAÇÃO E COMPOSIÇÕES TERAPÉUTICAS/PROFILÁCTICAS

Devido à sua atividade, os Compostos Tri-heterocíclicos são vantajosamente úteis em medicina veterinária e humana. Por exemplo, os Compostos Tri-heterocíclicos são úteis para o tratamento ou a prevenção de cancro ou doença neoplásica ou inibição do crescimento de uma célula de cancro ou célula neoplásica.

Os compostos da invenção podem ser utilizados em métodos de tratamento e profilaxia através de administração a um paciente de uma quantidade eficaz de um Composto Tri-heterocíclico. O paciente é um animal, incluindo, mas não se limitando a, um humano, mamífero, ou animal não humano tal como uma vaca, um cavalo, uma ovelha, um porco, uma galinha, um peru, uma codorniz, um gato, um cão, um ratinho, um rato, um coelho, um ratinho ou uma cobaia, e é ainda de preferência um mamífero e de maior preferência um humano.

As presentes composições, que compreendem uma quantidade eficaz de um Composto Tri-heterocíclico, podem ser administradas através de qualquer via conveniente, por exemplo através de infusão ou injeção de bolo, de absorção através dos revestimentos epitelial ou mucocutâneo (p.ex., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) e podem ser administradas juntamente com outro agente biologicamente ativo. A administração pode ser sistémica ou local. Vários sistemas de distribuição são conhecidos, p.ex., encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., e podem ser utilizados para administrar um Composto Tri-heterocíclico. Em certas formas de realização, mais de um Composto Tri-heterocíclico é administrado a um

paciente. Métodos de administração incluem mas não se limitam a intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, retalmente, através de inalação, ou topicalmente nas orelhas, nariz, olhos ou pele. O modo de administração preferido é deixado à discrição do médico e dependerá em parte do local da condição médica (tal como o local do cancro).

Em formas de realização específicas, pode ser desejável administrar um ou mais Compostos Tri-heterocíclicos localmente na área a necessitar de tratamento. Isto pode ser alcançado, por exemplo, e não para fins de limitação, através de infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, p.ex., em conjunto com um penso após cirurgia, através de injeção, por meio de um cateter, por meio de um supositório, ou por meio de um implante, sendo o referido implante de um material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, tais como membranas sialásticas, ou fibras. Numa forma de realização, a administração pode ser através de injeção direta no local (ou local anterior) de um cancro, tumor ou neoplasia ou tecido pré-neoplásico.

Em certas formas de realização, pode ser desejável introduzir um ou mais Compostos Tri-heterocíclicos no sistema nervoso central através de qualquer via adequada, incluindo injeção intraventricular e intratecal. A injeção intraventricular pode ser facilitada através de um cateter intraventricular, por exemplo, ligado a um reservatório, tal como um reservatório Ommaya.

Pode também ser empregue administração pulmonar, p.ex., através da utilização de um inalador ou nebulizador, e

formulação com um agente de aerossolização, ou através de perfusão num tensioativo pulmonar fluorocarbonado ou sintético. Em certas formas de realização, os Compostos Tri-heterocíclicos podem ser formulados como um supositório, com aglomerantes tradicionais e transportadores tais como triglicéridos.

Noutra forma de realização, os Compostos Tri-heterocíclicos podem ser distribuídos numa vesícula, em particular um lipossoma (ver Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Treat et al., em "Liposomes in the Terapia of Infectious Disease e Cancer", Lopez-Berestein e Fidler (eds.), Liss, New York, págs. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, págs. 317-327; ver geralmente *ibid.*).

Ainda noutra forma de realização, os Compostos Tri-heterocíclicos podem ser distribuídos num sistema de libertação controlada. Numa forma de realização, pode ser utilizada uma bomba (ver Langer, *supra*; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88: 507 (1980); (Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321: 574 (1989))). Noutra forma de realização, podem ser utilizados materiais poliméricos (ver "Medical Applications of Controlled Release", Langer e Wise (eds.), *CRC Pres.*, Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance", Smolen e Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger e Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61 (1983); ver também Levy et al., *Science* 228: 190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25: 351 (1989); Howard et al., *J. Neurosurg.* 71: 105 (1989)). Ainda noutra forma de realização, um sistema de libertação controlada pode ser colocado na vizinhança do alvo dos Compostos Tri-heterocíclicos, p.ex., o cérebro, requerendo

assim apenas uma fração da dose sistémica, (ver, p.ex., Goodson, em "Medical Applications of Controlled Release", *supra*, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). Podem ser utilizados outros sistemas de libertação controlada discutidos na revisão por Langer (*Science* 249: 1527-1533 (1990)).

As presentes composições compreendem uma quantidade eficaz de um Composto Tri-heterocíclico e um transportador farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização, o termo "farmaceuticamente aceitável" significa aprovado por uma agência reguladora do governo Federal ou estadual ou listado na U.S. Pharmacopeia ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para utilização em animais, e mais particularmente em humanos. O termo "transportador" refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo com o qual um Composto Tri-heterocíclico é administrado. Tais transportadores farmacêuticos podem ser líquidos tais como água e óleos, incluindo os oriundos do petróleo, animais, vegetais ou sintéticos, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo e semelhantes. Os transportadores farmacêuticos podem ser solução salina, goma de acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, ureia, e semelhantes. Adicionalmente, podem ser utilizados agentes auxiliares, estabilizadores, espessantes, lubrificantes e corantes. Quando administrados a um paciente, os Compostos Tri-heterocíclicos e transportadores farmaceuticamente aceitáveis podem ser estéreis. Numa forma de realização, água é um transportador quando o Composto Tri-heterocíclico é administrado intravenosamente. Soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e glicerol podem também ser empregues como

transportadores líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Transportadores farmacêuticos adequados incluem também excipientes tais como amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica-gel, esteearato de sódio, monostearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em pó desnatado, glicerol, propileno, glicol, polietilenoglicol 300, água, etanol, polissorbato 20, e semelhantes. As presentes composições, se desejado, podem também conter quantidades menores de agentes humidificadores ou emulsionantes, ou agentes de tamponamento do pH.

As presentes composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, emulsões, comprimidos, pílulas, grânulos, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, Formulações de liberação sustida, supositórios, emulsões, aerossóis, pulverizações, suspensões ou qualquer outra forma adequada para utilizar. Numa forma de realização, o transportador farmaceuticamente aceitável é uma cápsula (ver p.ex., Patente U.S. No. 5,698,155). Outros exemplos de transportadores farmacêuticos adequados estão descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.

A frase "sal ou sais farmaceuticamente aceitáveis", tal como aqui se utiliza inclui mas não se limita a sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes em compostos utilizados nas presentes composições. Os Compostos Tri-heterocíclicos incluídos nas presentes composições que são de natureza básica são capazes de formar uma ampla variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser utilizados para preparar sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos básicos são os que formam sais

de adição ácida não tóxicos, i.e., sais contendo anões farmacologicamente aceitáveis, incluindo mas não se limitando a sais de ácido sulfúrico, cítrico, maleico, acético, oxálico, clorídrico, bromídrico, iodídico, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, mesilato, hidroxietilsulfonato, e pamoato (i.e. 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Os Compostos Tri-heterocíclicos incluídos nas presentes composições que incluem uma porção amino podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com vários aminoácidos, além dos ácidos mencionados acima. Os compostos, incluídos nas presentes composições, que são de natureza ácida são capazes de formar sais de bases com vários catiões farmacologicamente ou cosmeticamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem sais de metais álcali ou de metais de terras alcalinas e, particularmente, sais de cálcio, magnésio, sódio, lítio, zinco, potássio e ferro.

Noutra forma de realização, os Compostos Tri-heterocíclicos são formulados de acordo com procedimentos de rotina tais como uma composição farmacêutica adaptada para administração intravenosa a seres humanos. Tipicamente, os Compostos Tri-heterocíclicos para administração intravenosa são soluções em tampão aquoso isotônico estéril. Quando necessário, as composições podem também incluir um agente solubilizante. As composições para administração intravenosa podem opcionalmente incluir um anestésico local

tal como lidocaína para aliviar a dor no local da injeção. Geralmente, os ingredientes são fornecidos separadamente ou misturados uns com os outros na forma de unidade de dosagem, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado sem água num recipiente hermeticamente selado tal como uma ampola ou saqueta indicando a quantidade de agente ativo. Quando o Composto Tri-heterocíclico é para administrar através de infusão, pode ser dispensado, por exemplo, com uma garrafa de infusão contendo água ou solução salina estéril de grau farmacêutico. Quando o Composto Tri-heterocíclico é administrado através de injeção, pode ser proporcionada uma ampola de água para injeção ou solução salina estéril de modo a que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

As composições para distribuição oral podem estar na forma de comprimidos, trociscos, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes, ou elixires, por exemplo. As composições administradas oralmente podem conter opcionalmente um ou mais agentes, por exemplo, agentes adoçantes tais como frutose, aspartame ou sacarina; agentes aromatizantes tais como hortelã-pimenta, óleo de gaultéria, ou cereja; agentes corantes; e agentes conservantes, para proporcionar uma preparação farmaceuticamente saborosa. Além disso, quando na forma de comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas para atrasar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal proporcionando deste modo uma ação sustida durante um longo período de tempo. Membranas seletivamente permeáveis em torno de um composto de condução osmoticamente ativo são também adequadas para Compostos Tri-heterocíclicos administrados oralmente. Nestas últimas plataformas, o fluido do ambiente envolvente em torno da

cápsula é absorvida pelo composto de condução, que incha para deslocar o agente ou a composição de agente através de uma abertura. Estas plataformas de distribuição podem proporcionar um perfil de distribuição de ordem essencialmente zero em oposição aos perfis de picos de formulações de libertação imediata. Um material de retardamento tal como monostearato de glicerol ou estearato de glicerol pode também ser utilizado. As composições orais podem incluir transportadores padrão tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose, ou carbonato de magnésio. Tais transportadores podem ser de grau farmacêutico.

A quantidade do Composto Tri-heterocíclico que será eficaz no tratamento de um determinado distúrbio ou condição dependerá da natureza do distúrbio ou da condição, e pode ser determinada através de técnicas clínicas padrão. Adicionalmente, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem opcionalmente ser empregues para ajudar a identificar os intervalos de dosagem ótimos. A dose exata a empregar nas composições dependerá também da via de administração, e da gravidade da doença ou do distúrbio, e deve ser decidida de acordo com o julgamento do médico e das circunstâncias de cada paciente. No entanto, intervalos de dosagem eficazes adequados para administração intravenosa são geralmente cerca de 0,1 a cerca de 5 mg, de preferência cerca de 0,5 a cerca de 3 mg de Composto Tri-heterocíclico por quilograma de peso corporal. Em formas de realização específicas, a dose i.v. é de cerca de 0,1 a cerca de 0,5 mg/kg, de cerca de 0,3 a cerca de 0,8 mg/kg, de cerca de 0,8 a cerca de 1,2 mg/kg, de cerca de 1,2 a cerca de 2,0 mg/kg, ou de cerca de 2,0 a cerca de 3,0 mg/kg (ou as doses equivalentes expressas por metro quadrado da área superficial corporal).

Alternativamente, um intervalo de dose adequado para administração i.v. pode ser obtido utilizando doses de cerca de 8 a cerca de 500 mg, sem ajuste para o peso corporal de um paciente ou área superficial corporal. Os intervalos de dosagem adequados para administração intranasal são geralmente de cerca de 0,01 pg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Os supositórios contêm geralmente de 0,5% a 10% em peso de um ou mais Compostos Tri-heterocíclicos sozinhos ou em combinação com outro agente terapêutico. As composições orais podem conter cerca de 10% a cerca de 95% em peso de um ou mais Compostos Tri-heterocíclicos sozinhos ou em combinação com outro agente terapêutico. Em formas de realização específicas da invenção, intervalos de dose adequados para administração oral são geralmente de cerca de 0,1 a cerca de 20 mg, de preferência de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg, e de maior preferência de cerca de 1 a cerca de 5 mg de Composto Tri-heterocíclico por quilograma de peso corporal ou as suas doses equivalentes expressas por metro quadrado da área superficial corporal. Em formas de realização específicas a dose oral é de cerca de 1 a cerca de 7,5 mg/kg, de cerca de 7,5 a cerca de 10 mg/kg, de cerca de 10 a cerca de 12,5 mg/kg, de cerca de 12,5 a cerca de 15 mg/kg, ou de cerca de 15 a cerca de 20 mg/kg (ou as doses equivalentes expressas por metro quadrado de área superficial corporal). Noutra forma de realização, um intervalo de dose adequado para administração oral é de cerca de 20 a cerca de 2000 mg, sem ajuste ao peso corporal de um paciente ou área superficial corporal. Outras doses eficazes podem ser extrapoladas a partir de curvas de resposta à dose derivadas de sistemas de teste *in vitro* ou de modelos animais. Tais modelos animais e sistemas são bem conhecidos na técnica.

A invenção proporciona também pacotes ou estojos farmacêuticos compreendendo um ou mais recipientes contendo um ou mais Compostos Tri-heterocíclicos. Opcionalmente associado a um tal recipiente ou recipientes pode estar um aviso na forma prescrita através de uma agência governamental reguladora do fabrico, da utilização ou venda de produtos farmacêuticos ou biológicos, aviso que reflete a aprovação pela agência do fabrico, da utilização ou venda para administração humana. Em certas formas de realização, p.ex., quando administrado para o tratamento ou a prevenção de cancro, o estojo pode conter também um ou mais agentes quimioterapêuticos úteis para tratamento de cancro ou uma doença neoplásica a administrar em combinação com um Composto Tri-heterocíclico.

Os Compostos Tri-heterocíclicos são de preferência ensaiados *in vitro*, e depois *in vivo*, quanto à atividade terapêutica ou profiláctica desejada, antes da utilização em humanos. Por exemplo, ensaios *in vitro* podem ser utilizados para determinar se é preferida a administração de um Composto Tri-heterocíclico específico ou uma combinação de Compostos Tri-heterocíclicos.

Numa forma de realização, uma amostra de tecido do paciente é criada em cultura, e colocada em contacto ou administrada de outro modo com um Composto Tri-heterocíclico, e o efeito de tal Composto Tri-heterocíclico sobre a amostra de tecido é observado e comparado com um tecido sem contacto. Noutras formas de realização, é utilizado um modelo de cultura celular em que as células da cultura celular são colocadas em contacto ou administradas de outro modo com um Composto Tri-heterocíclico, e o efeito de tal Composto Tri-heterocíclico sobre a amostra de tecido é observado e

comparado com uma cultura celular sem contacto. Geralmente, um nível de proliferação ou sobrevivência inferior das células com contacto em comparação com as células sem contacto indica que o Composto Tri-heterocíclico é eficaz a tratar o paciente. Pode-se também demonstrar que tais Compostos Tri-heterocíclicos são eficazes e seguros utilizando sistemas de modelos animais.

Outros métodos serão conhecidos dos peritos na técnica e estão dentro do âmbito da invenção.

5.6 INIBIÇÃO DE CANCRO E DOENÇA NEOPLÁSICA

Pode-se demonstrar que os Compostos Tri-heterocíclicos inibem a proliferação de células tumorais, a transformação de células e a tumorigénese *in vitro* e *in vivo* utilizando uma variedade de ensaios conhecidos na técnica, ou aqui descritos. Tais ensaios podem utilizar células de uma linha celular de cancro ou células de um paciente. Muitos ensaios bem conhecidos na técnica podem ser utilizados para avaliar tal sobrevivência e/ou crescimento; por exemplo, a proliferação celular pode ser ensaiada através da medição da incorporação de (^3H)-timidina, através de contagem direta de células, através da detecção de alterações na transcrição, tradução ou atividade de genes conhecidos tais como proto-oncogenes (p.ex., *fos*, *myc*) ou marcadores do ciclo celular (*Rb*, *cdc2*, ciclina A, D1, D2, D3, E, etc). Os níveis de tal proteína e ARNm e atividade podem ser determinados através de qualquer método bem conhecido na técnica. Por exemplo, a proteína pode ser quantificada através de métodos de imunodiagnóstico conhecidos tais como *Western blotting* ou imunoprecipitação utilizando anticorpos comercialmente disponíveis (por exemplo, muitos anticorpos

marcadores do ciclo celular são de Santa Cruz Inc.). O ARNm pode ser quantificado através de métodos que são bem conhecidos e rotina na técnica, por exemplo através de análise *Northern*, proteção de ARNase, a reação em cadeia da polimerase em ligação com a transcrição reversa, etc. A viabilidade celular pode ser ensaiada através da utilização de coloração com azul de tripâno ou outros marcadores de morte celular ou viabilidade conhecidos na técnica. A diferenciação pode ser ensaiada visualmente com base em mudanças na morfologia, etc.

A presente invenção proporciona a análise do ciclo celular e da proliferação celular através de uma variedade de técnicas conhecidas na arte, incluindo mas não se limitando ao seguinte:

Como exemplo, a incorporação de bromodesoxiuridina (BRDU) pode ser utilizada como um ensaio para identificar células em proliferação. O ensaio de BRDU identifica uma população celular sujeita a síntese de ADN através da incorporação de BRDU em ADN recentemente sintetizado. O ADN recentemente sintetizado pode então ser detectado utilizando um anticorpo anti-BRDU (ver Hoshino et al., 1986, *Int. J. Cancer* 38: 369; Campana et al., 1988, *J. Immunol. Meth.* 107: 79).

A proliferação celular pode também ser examinada utilizando incorporação de (³H)-timidina (ver p.ex., Chen, J., 1996, *Oncogene* 13: 1395-403; Jeoung, J., 1995, *J. Biol. Chem.* 270: 18367-73). Este ensaio permite a caracterização quantitativa da síntese de ADN na fase S. Neste ensaio, as células sintetizando ADN incorporarão (³H)-timidina em ADN sintetizado de novo. A incorporação pode então ser medida

através de técnicas padrão na técnica tal como através de contagem de radioisótopo num contador de Cintilações (p.ex. Contador de Cintilações Líquidas Beckman LS 3800).

A detecção do抗igenio nuclear de células em proliferação (PCNA) pode também ser utilizada para medir a proliferação celular. O PCNA é uma proteína de 36 quilodalton cuja expressão é elevada em células em proliferação, particularmente nas fases iniciais G1 e S do ciclo celular e pode portanto servir como marcador para células em proliferação. As células positivas são identificadas por imuno-coloração utilizando um anticorpo anti-PCNA (ver Li et al., 1996, *Curr. Biol.* 6: 189-199; Vassilev et al., 1995, *J. Cell Sci.* 108: 1205-15).

A proliferação celular pode ser medida através da contagem de amostras de uma população celular ao longo do tempo (p.ex. contagens diárias de células). As células podem ser contadas utilizando um hemacitómetro e microscopia óptica (p.ex. HyLite hemacytometer, Haussner Scientific). O número de células pode ser representado graficamente contra o tempo para obter uma curva de crescimento para a população de interesse. Numa forma de realização específica, as células contadas através deste método são primeiros misturadas com o corante Azul de Tripano (Sigma), tal que as células vivas excluem o corante, e são contadas como membros viáveis da população.

O teor de ADN e/ou o índice mitótico das células pode ser medido, por exemplo, com base no valor de ploidia do ADN da célula. Por exemplo, células na fase G1 do ciclo celular contêm geralmente um valor de ploidia do ADN de 2N. As células nas quais o ADN foi replicado mas não progrediram

ao longo da mitose (p.ex. células em fase S) exibirão um valor de ploidia superior a 2N e até um teor de ADN de 4N. O valor de ploidia e a cinética do ciclo celular podem ainda ser medidas utilizando um ensaio de iodeto de propídio (ver p.ex. Turner, T., et al., 1998, *Prostate* 34: 175-81).

Alternativamente, a ploidia do ADN pode ser determinada através da quantificação da coloração de Feulgen do ADN (que se liga ao ADN de um modo estequiométrico) num sistema de coloração de microdensitometria computorizado (ver p.ex., Bacus, S., 1989, *Am. J. Pathol.* 135: 783-92). Noutra forma de realização, o teor de ADN pode ser analisado através de preparação de um espalhamento de cromossomos (Zabalou, S., 1994, *Hereditas*. 120: 127-40; Pardue, 1994, *Meth. Cell Biol.* 44: 333-351).

A expressão de proteínas do ciclo celular (p.ex., CycA, CycB, CycE, CycD, cdc2, Cdk4/6, Rb, p21, p27, etc.) proporciona informação crucial relativa ao estado proliferativo de uma célula ou população de células. Por exemplo, a identificação numa via de sinalização anti-proliferação pode ser indicada através da indução de p21^{cip1}. Níveis maiores de expressão de p21 em células resultam numa entrada atrasada em G1 do ciclo celular (Harper et al., 1993, *Cell* 75: 805-816; Li et al., 1996, *Curr. Biol.* 6: 189-199). A indução de p21 pode ser identificada através da utilização de imunocoloração utilizando um anticorpo específico anti-p21 comercialmente disponível (p.ex. Santa Cruz). Semelhantemente, proteínas do ciclo celular podem ser examinadas através de análise de *Western blot* utilizando anticorpos comercialmente disponíveis. Noutra forma de realização, as populações

celulares são sincronizadas antes da detecção de uma proteína do ciclo celular. As proteínas do ciclo celular podem ser detetadas através de análise FACS (separador de células ativado por fluorescência) utilizando anticorpos contra a proteína de interesse.

A detecção de alterações na duração do ciclo celular ou na velocidade do ciclo celular pode também ser utilizada para medir a inibição da proliferação celular através dos Compostos Tri-heterocíclicos da Invenção. Numa forma de realização a duração do ciclo celular é determinada pelo tempo de duplicação de uma população de células (p.ex., utilizando células colocadas em contacto ou não com um ou mais Compostos Tri-heterocíclicos). Noutra forma de realização, a análise de FACS é utilizada para analisar a fase de progressão do ciclo celular, ou purificar frações em G₁, S, e G₂/M (ver p.ex., Delia, D. et al., 1997, *Oncogene* 14: 2137-47).

A falha de um ou mais pontos de verificação do ciclo celular e ou a indução de um ou mais pontos de verificação do ciclo celular podem ser examinadas através dos métodos aqui descritos, ou através de qualquer método conhecido na técnica. Sem limitação, um ponto de verificação do ciclo celular é um mecanismo que assegura que certos eventos celulares ocorrem numa determinada ordem. Os genes dos pontos de verificação são definidos através de mutações que permitem que ocorram eventos tardios sem que termine primeiro um evento mais inicial (Weinert, T., e Hartwell, L., 1993, *Genetics*, 134: 63-80). A indução ou inibição de genes de pontos de verificação do ciclo celular pode ser ensaiada, por exemplo, através de análise *Western blot*, ou através de imuno-coloração, etc. A falha de pontos de

verificação do ciclo celular pode ainda ser ensaiada através da progressão de uma célula ao longo do ponto de verificação sem ocorrência prévia de eventos específicos (p.ex. progressão para mitose sem replicação completa do ADN genómico).

Além dos efeitos da expressão de uma determinada proteína do ciclo celular, a atividade e modificações pós-tradução de proteínas envolvidas no ciclo celular podem ter um papel integral na regulação e no estado proliferativo de uma célula. A invenção proporciona ensaios envolvidos na detecção de modificações pós-tradução (p.ex. fosforilação) através de qualquer método conhecido na técnica. Por exemplo, anticorpos que detetam resíduos de tirosina fosforilados estão comercialmente disponíveis e podem ser utilizados em análise de *Western blot* para detetar proteínas com tais modificações. Noutro exemplo, modificações tais como miristilação, podem ser detetadas em cromatografia de camada fina ou HPLC de fase inversa (ver p.ex., Glover, C, 1988, *Biochem. J.* 250: 485-91; Paige, L., 1988, *Biochem J.* 250: 485-91).

A atividade de sinalização e de proteínas e/ou complexos proteicos do ciclo celular é frequentemente mediada através de uma atividade de cinase. A presente invenção proporciona análise da atividade de cinase através de ensaios tais como o ensaio de histona H1 (ver p.ex., Delia, D. et al., 1997, *Oncogene* 14: 2137-47).

Pode-se demonstrar também que os Compostos Tri-heterocíclicos alteram a proliferação celular em células cultivadas *in vitro* utilizando métodos que são bem conhecidos na técnica. Exemplos específicos dos modelos de

cultura incluem, mas não se limitam a, para cancro do pulmão, células de tumor primário de pulmão de rato (Swafford et al., 1997, *Mol. Cell. Biol.*, 17: 1366-1374) e linhas celulares de cancro indiferenciadas de células grandes (Mabry et al., 1991, *Cancer Cells*, 3: 53-58); linhas celulares colorretais para cancro do cólon (Park e Gazdar, 1996, *J. Cell Biochem. Suppl.* 24: 131-141); múltiplas linhas celulares estabelecidas para cancro da mama (Hambly et al., 1997, *Breast Cancer Res. Treat.* 43: 247-258; Gierthy et al., 1997, *Chemosphere* 34: 1495-1505; Prasad e Church, 1997, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 232: 14-19); vários modelos celulares bem caracterizados para cancro da próstata (Webber et al., 1996, *Prostate*, Parte 1, 29: 386-394; Parte 2, 30: 58-64; e Parte 3, 30: 136-142; Boulikas, 1997, *Anticancer Res.* 17: 1471-1505); para cancros genitourinários, linhas celulares de cancro da bexiga humanas contínuas (Ribeiro et al., 1997, *Int. J. Radiat. Biol.* 72: 11-20); culturas de órgãos de carcinomas de células de transição (Booth et al., 1997, *Lab Invest.* 76: 843-857) e modelos de progressão de rato (Vet et al., 1997, *Biochim. Biophys. Acta* 1360: 39-44); e linhas celulares estabelecidas para leucemias e linfomas (Drexler, 1994, *Leuk. Res.* 18: 919-927, Tohyama, 1997, *Int. J. Hematol.* 65: 309-317).

Pode também ser demonstrado que os Compostos Tri-heterocíclicos inibem a transformação celular (ou progressão para fenótipo maligno) *in vitro*. Nesta forma de realização, células com um fenótipo celular transformado são colocadas em contacto com um ou mais Compostos Tri-heterocíclicos, e examinadas quanto à alteração em características associadas a um fenótipo transformado (um conjunto de características *in vitro* associadas a uma

capacidade tumorigénica *in vivo*), por exemplo, mas não se limitando a, a formação de colónias em agar mole, uma morfologia celular mais redonda, ligação ao substrato mais fraca, perda de inibição de contacto, perda de dependência de ancoramento, libertação de proteases tais como ativador do plasminogénio, maior transporte de açúcar, menor necessidade de soro, ou expressão de antigénios fetais, etc. (ver Luria et al., 1978, *General Virology*, 3^a Ed., John Wiley & Sons, New York, págs. 436-446).

Numa forma de realização, os Compostos Tri-heterocíclicos são citotóxicos.

Noutra forma de realização, os Compostos Tri-heterocíclicos demonstram um nível mais elevado de citotoxicidade em células de cancro que em células sem serem de cancro.

A perda de invasividade ou a menor adesão podem também ser utilizadas para demonstrar os efeitos anti-cancro dos Compostos Tri-heterocíclicos. Por exemplo, um aspeto crítico da formação de um cancro metastático é a capacidade de uma célula pré-cancerosa ou cancerosa para se destacar do local primário da doença e estabelecer uma nova colónia de crescimento num local secundário. A capacidade de uma célula para invadir locais periféricos reflete um potencial para um estado canceroso. A perda de invasividade pode ser medida através de uma variedade de técnicas conhecidas na arte incluindo, por exemplo, indução de adesão célula-célula mediada por E-caderina. Tal adesão mediada por E-caderina pode resultar em reversão fenotípica e perda de invasividade (Hordijk et al., 1997, *Science* 278: 1464-66).

A perda de invasividade pode ainda ser examinada através de inibição da migração celular. Uma variedade de matrizes celulares a bidimensionais e tridimensionais está comercialmente disponível (Calbiochem-Novabiochem Corp. San Diego, CA). A migração celular através ou numa matriz pode ser examinada através de microscopia, fotografias com intervalo de tempo ou videografia, ou através de qualquer método na técnica permitindo a medição da migração celular. Numa forma de realização relacionada, a perda de invasividade é examinada através da resposta ao fator de crescimento de hepatócitos (HGF). A dispersão celular induzida por HGF está correlacionada com invasividade de células tais como células de rim canino Madin-Darby (MDCK). Este ensaio identifica uma população celular que perdeu atividade de dispersão celular em resposta a HGF (Hordijk *et al.*, 1997, *Science* 278: 1464-66).

Alternativamente, a perda de invasividade pode ser medida através da migração celular através de uma câmara de quimiotaxia (Neuroprobe/Precision Biochemicals Inc. Vancouver, BC). Em tal ensaio, um agente quimioattractivo é incubado num lado da câmara (p.ex., a câmara inferior) e as células são plaqueadas num filtro separando o lado oposto (p.ex., a câmara superior). Para que as células passem da câmara superior para a câmara inferior, as células têm de migrarativamente através de pequenos poros no filtro. A análise de mosaico do número de células que migraram pode então ser correlacionada com a invasividade (ver p.ex., Ohnishi, T., 1993, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 193: 518-25).

Pode também ser demonstrado que os Compostos Tri-heterocíclicos inibem a formação de tumores *in vivo*. Um

amplo número de modelos animais de distúrbios hiperproliferativos, incluindo tumorigénese e disseminação de metástases, é conhecido na técnica (ver Tabela 317-1, Capítulo 317, "Principals of Neoplasia", em "Harrison's Principals of Internal Medicine", 13^a Edição, Isselbacher et al., eds., McGraw-Hill, New York, pág. 1814, e Lovejoy et al., 1997, *J. Pathol.* 181: 130-135). Exemplos específicos incluem para cancro do pulmão, transplantação de nódulos tumorais para ratos (Wang et al., 1997, *Ann. Thorac. Surg.* 64: 216-219) ou estabelecimento de metástases de cancro do pulmão em ratinhos SCID sem células NK (Yono e Sone, 1997, *Gan To Kagaku Ryoho* 24: 489-494); para cancro do cólon, transplantação de células de cancro de cólon humano para ratinhos nus (Gutman e Fidler, 1995, *World J. Surg.* 19: 226-234), o modelo de sagui-de-cabeça-branca de colite ulcerosa humana (Wanen, 1996, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 10 Sup. 12: 45-47) e modelos de rato com mutações do supressor tumoral de polipose adenomatosa (Polakis, 1997, *Biochim. Biophys. Acta* 1332: F127-F147); para cancro da mama, modelos transgénicos de cancro da mama (Dankort e Muller, 1996, *Cancer Treat. Res.* 83: 71-88; Amundadittir et al., 1996, *Breast Cancer Res. Treat.* 39: 119-135) e indução química de tumores em ratos (Russó e Russo, 1996, *Breast Cancer Res. Treat.* 39: 7-20); para cancro da próstata, modelos de roedores quimicamente induzidos e transgénicos, e modelos de xenoenxerto humano (Royai et al., 1996, *Semin. Oncol.* 23: 35-40); para cancros genitourinários, neoplasma da bexiga induzido em ratos e ratinhos (Oyasu, 1995, *Food Chem. Toxicol.* 33: 747-755) e xenoenxertos de carcinomas de células de transição humanas em ratos nus (Jarrett et al., 1995, *J. Endourol.* 9: 1-7); e para cancros hematopoiéticos, medula óssea alogeneica transplantada em animais (Appelbaum, 1997, *Leucemia* 11 (Supl. 4): S15-S17). Mais,

modelos animais gerais aplicáveis a muitos tipos de cancro foram descritos, incluindo, mas não se restringindo a, o modelo de ratinho deficiente em p53 (Donehower, 1996, *Semin. Cancer Biol.* 7: 269-278), o ratinho Min (Shoemaker et al., 1997, *Biochem. Biophys. Acta*, 1332: F25-F48), e respostas imunitárias a tumores em rato (Frey, 1997, *Methods*, 12: 173-188).

Por exemplo, um Composto Tri-heterocíclico pode ser administrado a um animal de teste, de preferência um animal de teste predisposto a desenvolver um tipo de tumor, e o animal de teste ser subsequentemente examinado quanto a uma menor incidência de formação de tumores em comparação com controlos aos quais não é administrado o Composto Tri-heterocíclico. Alternativamente, um Composto Tri-heterocíclico pode ser administrado a animais de teste possuindo tumores (p.ex., animais nos quais os tumores têm sido induzidos através de introdução de células malignas, neoplásicas ou transformadas, ou através de administração de um carcinogéneo) e subsequentemente examinação dos tumores nos animais de teste quanto a regressão tumoral em comparação com os controlos aos quais não é administrado o Composto Tri-heterocíclico.

5.7 TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CANCRO OU UMA DOENÇA NEOPLÁSICA COMPREENDENDO AINDA A ADMINISTRAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA

O cancro ou uma doença neoplásica, incluindo, mas não se limitando a, neoplasmas, tumores, metástases, ou qualquer doença ou distúrbio caracterizado por crescimento celular descontrolado, pode ser tratado ou prevenido através da

administração de uma quantidade eficaz de um Composto Tri-heterocíclico.

Em certas formas de realização, os compostos para utilizar no tratamento ou na prevenção de cancro ou de doença neoplásica são para administrar com um agente quimioterapêutico anti-cancro incluindo, mas não se limitando a, metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiureia, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureias, cisplatina, carboplatina, mitomicina, dacarbazina, procarbizina, etopósidos, campatecinas, bleomicina, doxorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginase, vinblastina, vincristina, vinorrelbina, paclitaxel, e docetaxel. Noutra forma de realização, os agentes anti-cancro são um ou mais dos apresentados abaixo na Tabela 1.

TABELA 1

<u>Radiação:</u>	radiação γ
<u>Alquilantes agentes</u>	
Mostardas de azoto:	ciclofosfamida
	Ifosfamida
	Trofossfamida
	Clorambucil
Nitrosoureias:	carmustina (BCNU)
	Lomustina (CCNU)
Alquilsulfonatos	Busulfano
	Treosulfano
Triazenos:	Dacarbazina
Compostos contendo platina:	Cisplatina
	carboplatina
<u>Alcalóides Vegetais</u>	
Alcalóides vinca:	Vincristina
	Vinblastina
	Vindesina
	Vinorrelbina
Taxóides:	Paclitaxel
	Docetaxol
<u>Inibidores da ADN-Topoisomerase</u>	
Epipodofilinas:	Etopósido
	Tenipósido
	Topotecano
	9-aminocamptotecina
	campto-irinotecano
	crisnatol
<u>mitomicinas:</u>	
mitomicina C	Mitomicina C
<u>Anti-metabolitos</u>	

Anti-folatos:

Inibidores de DHFR:	metotrexato Trimetrexato
Inibidores da IMP-desidrogenase:	ácido micofenólico Tiazofurina Ribavirina EICAR
Inibidores da ribonucleótido-redutase:	Hidroxiureia Deferoxamina

Análogos da pirimidina:

Análogos de uracilo	5-Fluorouracilo Floxuridina Doxifluridina Ratitrexed
Análogos de citosina	citarabina (ara C) Citosina- arabinósido Fludarabina
Análogos de purina:	mercaptopurina Tioguanina

Terapias hormonais:

Antagonistas de receptores:	
Anti-estrogénios	Tamoxifeno Raloxifeno Megestrol
Agonistas de LHRH:	Goserelina Acetato de leuprolide
Anti-androgénios:	Flutamida Bicalutamida

Retinóides/Deltóides

Análogos da vitamina D3:	EB 1089 CB 1093
--------------------------	--------------------

	KH 1060
<u>Terapias fotodinâmicas:</u>	Vertoporfina (BPD-MA)
	Ftalocianina
	Fotosensibilizador
	Pc4
	Demetoxi-
	hipocrelina A (2BA-2-DMHA)
<u>Citocinas:</u>	Interferão- α
	Interferão- γ
	Factor de necrose tumoral
<u>Outros:</u>	
Inibidores de isoprenilação:	Lovastatina
Neurotoxinas dopaminérgicas:	ião 1-metil-4-fenilpiridínio
Inibidores de cinases:	Estaurosporina
	Imatinib-mesilato
Actinomicinas:	Actinomicina D
	Dactinomicina
Bleomicinas:	Bleomicina A2
	Bleomicina B2
	Peplomicina
Antraciclinas:	Daunorrubicina
	Doxorrubicina
	(adriamicina)
	Idarrubicina
	Epirrubicina
	Pirarrubicina
	Zorrubicina
	Mitoxantrona
Inibidores de MDR	verapamil

Inibidores da Ca²⁺-ATPase: Tapsigargina

Noutra formas de realização, os compostos para tratamento ou prevenção de cancro ou doença neoplásica são para administrar com terapia de radiação e/ou um ou mais agentes quimioterapêuticos, numa forma de realização onde o cancro não se verificou ser refratário. O Composto Tri-heterocíclico pode ser administrado a um paciente que tenha também sido sujeito a cirurgia como tratamento para o cancro.

Noutra forma de realização específica, a invenção proporciona compostos para utilizar para tratar ou prevenir cancro que se tenha mostrado ser refratário a tratamento com uma quimioterapia e/ou terapia de radiação.

Numa forma de realização específica, uma quantidade eficaz de um Composto Tri-heterocíclico é administrada concorrentemente com quimioterapia ou terapia de radiação. Noutra forma de realização específica, a quimioterapia ou terapia de radiação é administrada antes ou subsequentemente à administração de um Composto Tri-heterocíclico, tal como pelo menos uma hora, cinco horas, 12 horas, um dia ou uma semana subsequente ou antes da administração do Composto Tri-heterocíclico.

Se o Composto Tri-heterocíclico for administrado antes da administração de quimioterapia ou terapia de radiação, a quimioterapia ou terapia de radiação é administrada ao mesmo tempo que o Composto Tri-heterocíclico exerce o seu efeito terapêutico ou profiláctico. Se a quimioterapia ou terapia de radiação for administrada antes da administração de um Composto Tri-heterocíclico, o Composto Tri-heterocíclico é administrado ao mesmo tempo que a

quimioterapia ou terapia de radiação exerce o seu efeito terapêutico.

Os agentes quimioterapêuticos podem ser administrados numa série de sessões, pode ser administrado qualquer um ou uma combinação dos agentes quimioterapêuticos listados acima. Em relação à terapia de radiação, pode ser utilizado qualquer protocolo de terapia de radiação dependendo do tipo de cancro a tratar. Por exemplo, mas não como limitação, pode ser administrada radiação de raios X; em particular, pode ser utilizada megavoltagem de alta energia (radiação de mais de 1 MeV de energia) para tumores mais profundos, e feixe de electrões e radiação de raios X de ortovoltagem podem ser utilizados para cancros da pele. Radioisótopos emissores de raios gama, tais como isótopos radioactivos de rádio, cobalto e outros elementos, podem também ser administrados para expor os tecidos à radiação.

Adicionalmente, a invenção proporciona compostos para utilizar em tratamento de cancro ou doença neoplásica com um Composto Tri-heterocíclico como alternativa à quimioterapia ou terapia de radiação onde se provou ou pode provar que a quimioterapia ou a terapia de radiação é demasiada tóxica, p.ex., resulta em efeitos secundários inaceitáveis ou insuportáveis, para o paciente a tratar. O paciente a tratar com as presentes composições pode, opcionalmente, ser tratado com outros tratamentos de cancro tais como cirurgia, terapia de radiação ou quimioterapia, dependendo de que tratamento se verifica ser aceitável ou suportável.

5.8 CANCRO E DOENÇA NEOPLÁSICA TRATÁVEL OU EVITÁVEL

Cancros ou doenças neoplásicas e distúrbios relacionados que podem ser tratados ou prevenidos através da administração de um Composto Tri-heterocíclico incluem mas não se limitam aos listados na Tabela 2 (para uma revisão de tais distúrbios, ver Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2^a Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia).

TABELA 2
CANCROS E DISTÚRBIOS NEOPLÁSICOS

Leucemia

- leucemia aguda
- leucemia aguda de células T
- leucemia aguda linfocítica
- leucemia aguda mielocítica
 - mieloblástica
 - promielocítica
 - mielomonocítica
- Monocítica
- eritroleucemia
- leucemia crónica
- leucemia crónica mielocítica (granulocítica)
- leucemia crónica linfocítica

Policitemia vera

Linfoma

- doença de Hodgkin
- doença não Hodgkin

Mieloma múltiplo

Macroglobulinemia de Waldenström

Doença de cadeia pesada

Tumores sólidos

sarcomas e carcinomas

fibrossarcoma

mixossarcoma

lipossarcoma

condrossarcoma

sarcoma osteogénico

cordoma

angioossarcoma

endoteliossarcoma

linfangioossarcoma

linfangioendoteliossarcoma

sinovioma

mesotelioma

tumor de Ewing

leiomiossarcoma

rabdomiossarcoma

carcinoma do cólon

cancro pancreático

cancro da mama

cancro do ovário

cancro da próstata

carcinoma de células escamosas

carcinoma de células basais

adenocarcinoma

carcinoma da glândula sudorípara

carcinoma da glândula sebácea

carcinoma papilar

adenocarcinomas papilares

cistadenocarcinoma

carcinoma medular

carcinoma broncogénico

carcinoma de células renais

hepatoma
carcinoma do ducto biliar
coriocarcinoma
seminoma
carcinoma embrionário
tumor de Wilms
cancro cervical
cancro uterino
tumor testicular
carcinoma do pulmão
carcinoma do pulmão de células pequenas
carcinoma da bexiga
carcinoma epitelial
glioma
astrocitoma
meduloblastoma
craniofaringioma
ependimoma
pinealoma
hemangioblastoma
neuroma acústico
oligodendroglioma
meningioma
melanoma
neuroblastoma
retinoblastoma

Em formas de realização específicas, cancro, malignidade ou alterações disporliferativas (tais como metaplasias e displasias), ou distúrbios hiperproliferativos, são tratados ou prevenidos no ovário, na mama, no cólon, no pulmão, na pele, no pâncreas, na próstata, na bexiga, ou no

útero. Noutras formas de realização específicas, é tratado ou prevenido sarcoma, melanoma, ou leucemia.

Noutra forma de realização, os Compostos Tri-heterocíclicos são utilizados para tratar ou prevenir cancros incluindo da próstata (de preferência insensível a hormonas), Neuroblastoma, Linfoma (de preferência folicular ou de Células B Grandes Difusas), da Mama (de preferência positivo para o Receptor de estrogénio), Colorretal, Endometrial, do Ovário, Linfoma (de preferência não Hodgkin), do Pulmão (de preferência de Células pequenas), ou Testicular (de preferência de células germinativas).

Noutra forma de realização, os Compostos Tri-heterocíclicos são utilizados para inibir o crescimento de uma célula derivada de um cancro ou neoplasma tal como da próstata (de preferência insensível a hormonas), Neuroblastoma, Linfoma (de preferência folicular ou de Células B Grandes Difusas), da Mama (de preferência positivo para o Receptor de estrogénio), Colorretal, Endometrial, do Ovário, Linfoma (de preferência não Hodgkin), do Pulmão (de preferência de Células pequenas), ou Testicular (de preferência de células germinativas).

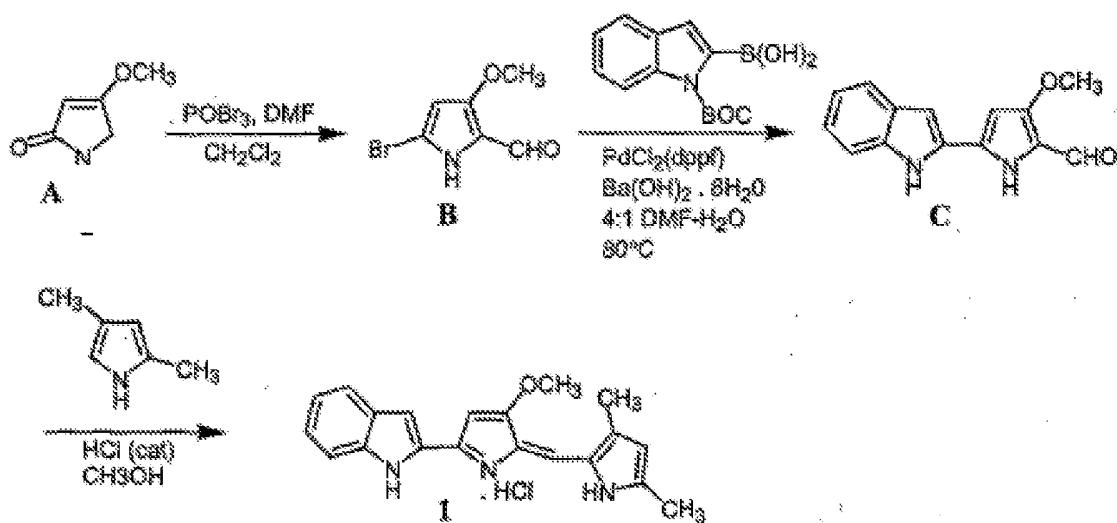
Em formas de realização específicas da invenção, os Compostos Tri-heterocíclicos são utilizados para inibir o crescimento de uma célula, sendo a referida célula derivada de um cancro ou neoplasma na Tabela 2 ou aqui.

6. EXEMPLOS

6.1 EXEMPLO 1

O cloridrato do Composto **1** foi preparado tal como mostrado no Esquema 2a abaixo.

Esquema 2a



Preparação de 5-bromo-3-metoxipirrol-2-carboxaldeído **B**

A uma solução de brometo de fosforilo (220% mol, 5,58 g) em diclorometano seco (20 mL) foi adicionado DMF (220% mol, 1,4 mL) às gotas durante 2 minutos. A mistura reacional resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min e concentrada em vácuo para proporcionar o complexo de Vilsmeyer como um sólido branco. Após secagem em vácuo durante 1 h, o sólido branco foi suspenso em diclorometano seco (20 mL) e arrefecido até 0°C. Uma solução de 4-metoxi-3-pirrolin-2-ona (**A**) (1 g, 8,84 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada às gotas e a mistura reacional resultante foi agitada a 0°C durante 30 min, depois à temperatura ambiente durante 20 h. A mistura foi vertida sobre gelo (75 mL), tratada com NaOH 4 N aquoso (50 mL), diluída com EtOAc (100 mL), e agitada durante 15 min. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com

EtOAc (3×60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina (3×200 mL), secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo para dar um resíduo bruto que foi purificado utilizando cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel com um gradiente de eluição de 0-20% de EtOAC/Hexanos para proporcionar o Composto **B** como um sólido branco. NMR de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,95 (s, 3H); 5,90 (s, 1H); 9,30 (s, 1H), 9,92-10,34 (bs, 1H). m/z: 205,1 [M+1]

Preparação de 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldeído **C**

A uma mistura de Composto **B** (120 mg, 0,60 mmol), ácido N-Boc-indolborônico (150% mol, 230 mg), hidróxido de bário octa-hidrato (150% mol, 278 mg) e dicloro(difenilfosfinoferroceno)paládio (II) (10% mol, 48 mg), foi adicionada uma mistura desgaseificada de DMF/água a 4:1 (15 mL, 0,04 M). A mistura foi agitada durante 3 h a 80°C, depois diluída com EtOAc (20 mL) e água. A solução resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com solução salina (3×50 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo para proporcionar um resíduo bruto que foi purificado utilizando cromatografia de coluna rápida sobre sílica-gel com um gradiente de eluição de 0-75% de EtOAC/Hexanos para proporcionar o Composto **C** como um sólido verde. NMR de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 3,95 (s, 3H); 6,40 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,54 (d, 1H); 9,33 (s, 1H). m/z: 241,17 [M+1].

Preparação de Cloridrato do Composto **1**

A uma solução de Composto **C** (2 mg, 8 µmol) e 2,4-dimetilpirrol (100% mol, 0,8 mg) em metanol (0,4 mL) foi adicionada 1 gota de HCl metanólico saturado. A solução vermelho escuro resultante foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo resultante foi seco em vácuo para proporcionar cloridrato do Composto **1**. NMR de ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,33 (s, 3H); 2,63 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 6,10 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); 7,07-7,16 (m, 3H); 7,30 (t, 1H); 7,60 (d, 2H); 12,22-12,38 (bs, 1H); 12,90-13,10 (bs, 1H). m/z: 319,17 [M+1].

Preparação de Tartrato do Composto **1**

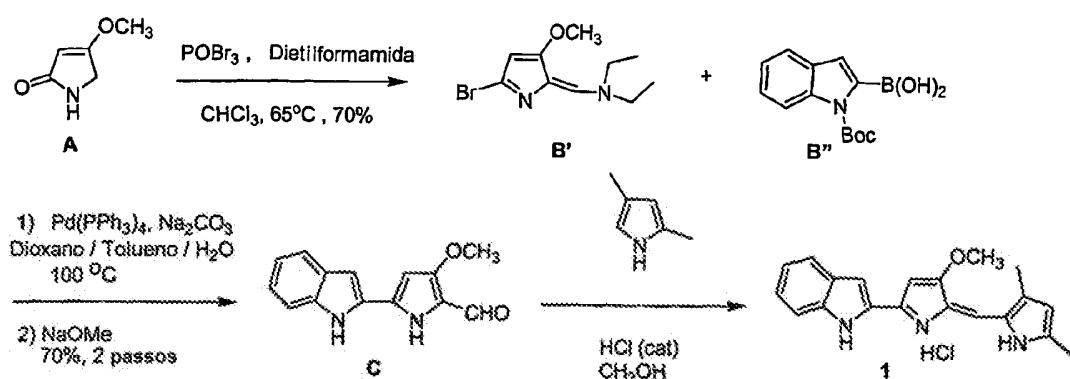
Cerca de um grama de cloridrato do Composto **1** foi dissolvido em 100 mL de acetato de etilo e lavado com solução de NaOH a 5% (2 × 20 mL) (até a camada de água ter um pH entre 9 e 10). A camada orgânica resultante foi então separada, seca e evaporada para obter o Composto **1** (base livre).

Cerca de cinco gramas de Composto **1** foram transferidos para um balão de secagem por congelação, e foram adicionados 100 mL de acetonitrilo. A suspensão cor de laranja resultante foi agitada durante um minuto. Depois foram adicionados 50 mL de água destilada e 2,36 g de ácido L-tartárico. A mistura vermelho-a-púrpura resultante foi agitada durante 5 minutos. Foram adicionados outros 50 mL de água destilada, e a espessa suspensão castanha foi agitada durante 5 minutos. O balão de secagem por congelação contendo a suspensão foi imediatamente arrefecido até uma temperatura entre -53 e -78°C para congelar a suspensão. O balão foi então instalado num secador por congelação e foi aplicado

vácuo. O balão foi mantido sob uma pressão de menos de 50 mTorr (0,07 mbar) até o material estar seco, proporcionando Tartrato do Composto **1** como um pó vermelho-a-castanho amorfo.

Cloridrato de Composto **1** foi também preparado tal como mostrado no Esquema 2b abaixo.

Esquema 2b



Síntese de 5-bromo-3-metoxipirrometeno (B')

A uma mistura de dietilformamida (3 eq, 5,8 mL) e clorofórmio (5 mL) a 0°C foi adicionada às gotas uma solução de oxibrometo de fósforo (2,5 eq., 12,6 g) em clorofórmio (15 mL). A suspensão resultante foi agitada a 0°C durante 30 min, e o solvente foi removido através de evaporação rotativa para obter o complexo de Vilsmeier como um sólido branco. Após secagem em vácuo durante 20 min, o sólido foi tratado com clorofórmio (10 mL) e arrefecido a 0°C. A solução de 4-metoxi-3-pirrolin-2-ona (**A**, 2 g, 17,7 mmol) em clorofórmio (20 mL) foi adicionada às gotas e a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente, depois aquecida a 60°C durante 5 h. A mistura foi vertida sobre

gelo (75 mL), e o pH da solução aquosa foi ajustado a pH 7-8 através de tratamento com NaOH 2 N. EtOAc (40 mL) foi adicionado ao precipitado resultante e a mistura foi filtrada sobre Celite® para remover o sólido negro contendo sais de fósforo.

As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3×100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução salina (3×200 mL), secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o solvente foi removido através de evaporação rotativa para dar o intermediário enamina bruto **B'**.

O resíduo foi filtrado sobre uma almofada de sílica-gel (50 mL) utilizando EtOAC/Hexanos a 10% como eluente para obter a enamina como um óleo, que após secagem em vácuo conduziu a um sólido bege.

Rendimento: 3,20 g, 70%.

M/Z: 260,1 [M+1]

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,24-1,37 (m, 6H); 3,31-3,46 (q, 2H); 3,76 (s, 3H), 4,03-4,18 (q, 2H); 5,58 (s, 3H); 6,98 (s, 3H).

Síntese de 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldeído (C)

A uma solução de tolueno desgaseificada (1,5 mL) foram adicionados $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 eq, 86 mg) e PPh_3 (0,45 eq, 456 mg). A mistura tornou-se imediatamente amarelo vivo e foi agitada a 70°C durante 20 min sob N_2 .

A solução de 5-bromo-3-metoxipirrometeno (**B'**, 1,17 g, 4,51 mmol) e ácido *N*-Boc-indolborônico (**B''**, 1,1 eq, 1,29 g) em água/dioxano a 10% (15 mL) foi desgaseificada e purgada com

N_2 . A solução foi transferida para a suspensão de $Pd(PPh_3)_4$ em tolueno seguido da adição de Na_2CO_3 (3,0 eq, 1,23 g). A mistura foi agitada durante 3 h a 100°C, depois tratada com $NaOMe$ (1,0 eq, 244 mg). A mistura foi agitada durante 15 min a 100°C, depois tratada com outra porção de $NaOMe$ (1,0 eq, 244 mg) e agitada a 100°C durante 10 min.

A mistura foi vertida sobre água (100 mL), o pH da solução foi baixado para pH 7 com HCl 2 N e a mistura foi agitada durante 10 min. O precipitado castanho foi recuperado através de filtração sobre um funil de disco de frita e lavado com água (2×50 mL). O precipitado foi dissolvido em acetona e o solvente foi removido através de evaporação rotativa. O sólido resultante foi tratado com 5 mL de $CHCl_3$ e Et_2O (10 mL) e a solução foi deixada repousar durante 5 min até ser obtido um sólido amarelo, que foi filtrado sobre um funil de disco de frita. O sólido amarelo foi lavado com 10 mL de $CHCl_3$ depois 2×10 mL de Et_2O .

O 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldeído (**C**) desejado é assim obtido como um sólido amarelo e utilizado sem mais purificação.

Rendimento: 807 mg, 75%.

M/Z: 241,17 [M+1?]

RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 3,95 (s, 3H); 6,40 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,54 (d, 1H); 9,33 (s, 1H).

Condensação de 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldeído (C**) com 2,4-dimetilpirrol**

A uma suspensão de 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldeído (**C**, 200 mg, 0,83 mmol) e 2,4-dimetilpirrol (1,1 eq, 94 μ L)

em metanol (8,3 mL) foi adicionada uma solução de HCl metanólico (200 µL). A solução tornou-se imediatamente cor-de-rosa escuro e foi agitada durante 12 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido através de evaporação rotativa e o sólido foi dissolvido em EtOAc (30 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso (sat., 2 × 60 mL), solução salina (2 × 60 mL), seca sobre Na₂CO₃ anidro, filtrada e evaporada.

O produto foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica-gel utilizando um gradiente de 0-30% de EtOAc/Hexanos como eluente.

Rendimento: 237 mg, 90%.

M/Z: 319,17 [M+1]

RMN de ¹H (300 MHz, Acetona-*d*₆): δ (ppm) 2,13 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 5,81 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,88-7,22 (m, 5H); 8,02 (d, 1H).

6.2 EXEMPLO 2

Efeitos do Tartrato do Composto 1 na viabilidade de células de cancro *in vitro*

Para demonstrar o efeito do Tartrato do Composto 1 na viabilidade celular, os níveis celulares de ATP foram medidos antes e após tratamento de linhas celulares selecionadas com Tartrato do Composto 1. As linhas celulares selecionadas incluíram células de carcinoma cervical C33A, fibroblastos normais de pulmão Mrc-5, linha celular de carcinoma da próstata humano PC-3, linha celular de carcinoma do ovário humano OVCAR-3, linha celular de cancro do pulmão de células não pequenas H460, linha celular de carcinoma do pulmão humano A549, células de

cancro de pulmão de células não pequenas humano H1299, linha celular de cancro da mama humano MCF-7, linha celular de adenocarcinoma humano SW-480, linha celular de melanoma de ratinho B16-F1 (American Type Culture Collection, Manassas, VA USA), células epiteliais da mama normais HMEC (Clonetics San Diego, CA, USA) e linha celular de cancro da mama humano ADR-RES (NCI, MD, USA), que foram cultivadas nos meios recomendados pela American Type Culture Collection. As linhas celulares foram plaqueadas em placas de microtitulação de 96 poços (PerkinElmer Life Sciences Inc, Boston, MA, USA) a uma confluência que lhes permitiu alcançar confluência após 4 dias de crescimento. Um dia após o plaqueamento, as células foram tratadas com várias concentrações de Tartrato do Composto **1**. As soluções de reserva do Tartrato do Composto **1** foram preparadas em dimetilsulfóxido (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, Missouri, USA), diluídas no meio recomendado e depois adicionadas às células. O dimetilsulfóxido total nas células foi de 1%. Após 3 dias de incubação os níveis de ATP nas células foram quantificados utilizando um sistema de detecção luminescente ViaLight (Bio-Whittaker, MD, USA). Os resultados foram representados num gráfico relativamente a células de controlo não tratadas, que foram estabelecidas a um valor de 100.

Tal como ilustrado no gráfico de barras da Figura 1, o Tartrato do Composto **1** teve um efeito significativamente maior nos níveis de ATP em células de cancro que em células normais. As medições dos níveis de ATP 72 horas após tratamento com 0,5 µM de Tartrato do Composto **1** indicam que o Tartrato do Composto **1** foi significativamente mais eficaz no abaixamento dos níveis de ATP nas linhas celulares de cancro H1299 e C33A em comparação com os níveis de ATP nas

linhas celulares normais HMEC e MRC-5. Estes resultados demonstram que o Tartrato do Composto **1** é seletivamente citotóxico para células de cancro e é útil para o tratamento ou a prevenção de cancro, particularmente de cancro do pulmão ou cervical.

Para melhor demonstrar a eficácia do Tartrato do Composto **1** como um agente anti-cancro, foi avaliado o efeito de várias concentrações de Tartrato do Composto **1** nos níveis celulares de ATP em dez linhas celulares de cancro diferentes. Tal como apresentado na Tabela 1, o Tartrato do Composto **1** mostrou maior eficácia na diminuição dos níveis celulares de ATP nas linhas celulares de cancro que na linha celular epitelial da mama normal HMEC. Estes resultados demonstram que o Tartrato do Composto **1** é um agente anti-cancro seletivo.

Tabela 1. Efeitos anti-oncogénicos do Tartrato do Composto **1**

Linha celular	Tecido	CI₅₀ de Tartrato do Composto 1 (μM)
C-33A	Cérvix	0,2
PC-3	Próstata	0,2
OVCAR-3	Ovário	0,2
H460	NSCLC	0,3
A549	NSCLC	0,4
H1299	NSCLC	0,5
NCI/ADR-RES	Mama (Resistente a múltiplos fármacos)	0,4
MCF-7	Mama	0,6
SW-480	Colorretal	0,2
B16-F1	Melanoma de Murídeo	0,06

HMEC	Mama Normal	4,00
*A concentração de inibição 50 (IC_{50}) é baseada em medições dos níveis de ATP tomadas 72 h após o tratamento em comparação com células não tratadas.		

6.3 EXEMPLO 3

Efeito do Tartrato do Composto 1 no Crescimento de Células Tumorais Cervicais *in vivo*

Para demonstrar a atividade anti-tumoral de Tartrato do Composto **1** *in vivo*, foram conduzidas experiências em ratinhos CB17 SCID/SCID (Charles River, MA, USA) nos quais foram injetadas células de cancro cervical humano C33A. Os ratinhos resultantes são um modelo para um humano possuindo cancro cervical.

As células de cancro cervical humano C33A foram mantidas em RPMI (Hyclone, UT, USA) suplementado com soro fetal bovino inativado a 10% (Bio-Whittaker, MD, USA) e penicilina-estreptomicina-L-glutamina a 1% (Gibco, NY, USA), sob CO_2 a 5% a 37°C, e passadas duas vezes por semana. As células foram criadas a uma confluência inferior a 70% e depois colhidas com Tripsina (Bio-Whittaker, MD, USA). As células foram então centrifugadas e lavadas duas vezes utilizando solução salina tamponada com fosfato (PBS) e ressuspensas em PBS a 2×10^6 células por 100 μ l. A viabilidade foi examinada através de coloração com azul de tripano (Gibco, NY, USA) e apenas os balões com uma viabilidade celular superior a 95% foram utilizados para estudos *in vivo*.

As células C33A foram injetadas subcutaneamente no flanco de ratinhos fêmea CB17 SCID/SCID. Cada ratinho foi

inoculado com uma suspensão de 2×10^6 células tumorais por 150 μL no dia zero. Houve três grupos de tratamento de dez ratinhos cada: (a) um grupo de controlo negativo, (b) um grupo de controlo positivo e (c) um grupo tratado com Tartrato do Composto **1**.

Os tratamentos começaram no dia catorze após o transplante de células C33A. O Tartrato do Composto **1** foi administrado IV uma vez ao dia durante cinco dias consecutivos a uma dose de 4,5 mg/kg. O Tartrato do Composto **1** foi preparado de fresco diariamente numa solução veículo de Dextrose a 5% (Abbot Laboratories, QC, Canadá) e polissorbato 20 a 2% (Sigma, St. Louis, Missouri, USA). O grupo de controlo negativo foi tratado apenas com veículo. O volume de injeção para ambos o grupo de Tartrato do Composto **1** e o grupo de controlo negativo foi de 150 μL . O grupo de controlo positivo foi tratado uma vez cada 3 dias por cinco vezes com cisplatina (Sigma, St. Louis, Missouri, USA) a uma dose de 4 mg/kg. A cisplatina foi formulada em PBS a cada dia de injeção e foi administrada IP num volume de injeção de 80 μL .

Os ratinhos foram pesados e os tumores medidos no dia 13 e cada 2 dias após o tratamento ter começado. A observação continuou durante 40 dias após a implantação tumoral inicial. As alterações no peso corporal e no volume tumoral calculado foram representadas num gráfico.

Tal como mostrado na Figura 2, os ratinhos tratados com Tartrato do Composto **1** experimentaram uma perda de peso não significativa, enquanto o grupo de controlo positivo tratado com cisplatina teve uma perda de peso de 28% no dia 29. Dois ratinhos morreram no grupo de cisplatina nos dias

29 e 32 após perda de 2,2 g e 7 g de peso corporal, respetivamente.

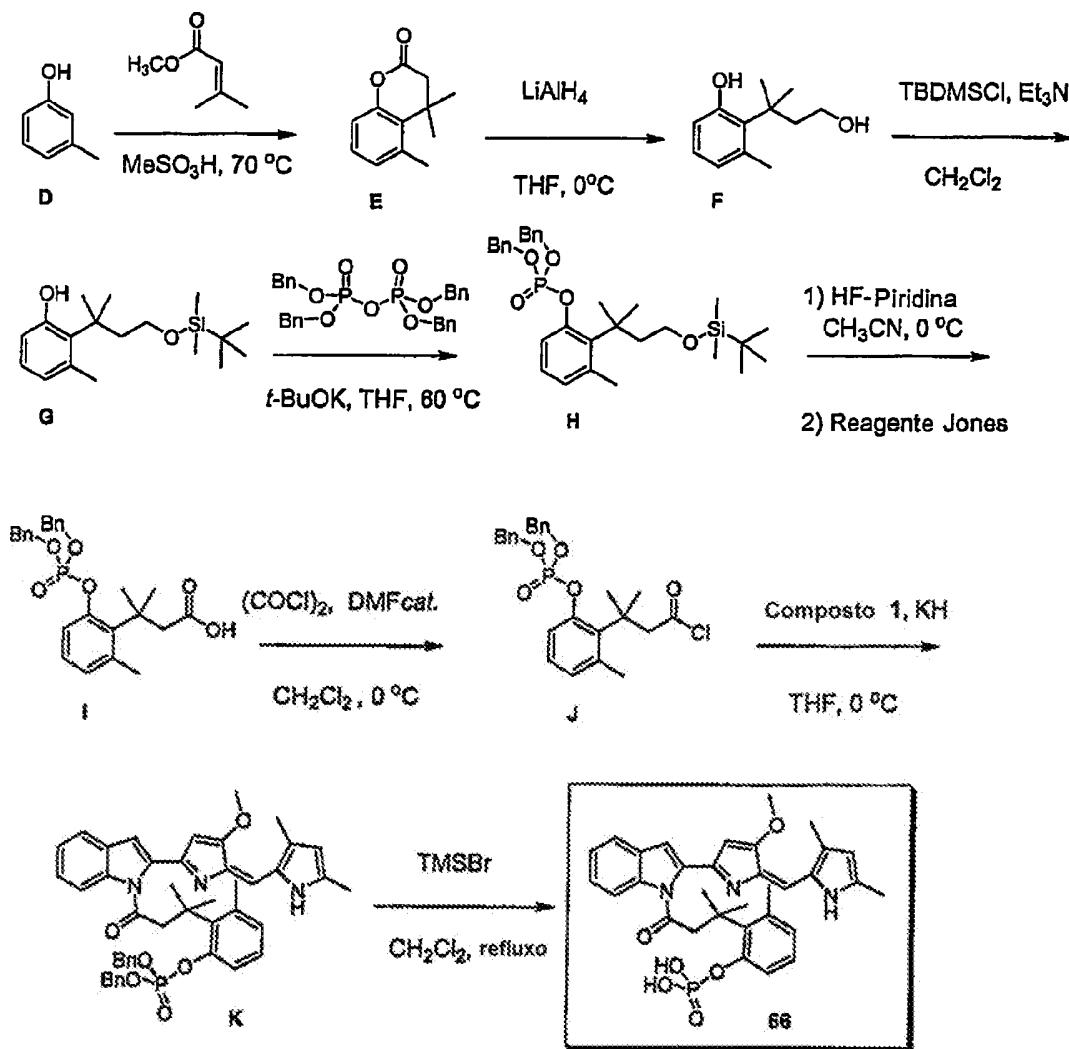
Tal como mostrado na Figura 3, o tratamento com Tartrato do Composto **1** a uma dose de 4,5 mg/kg uma vez ao dia durante cinco dias resultou numa redução estatisticamente significativa ($p<0,0001$) no crescimento tumoral em comparação com ratinhos tratados apenas com veículo. Nos dias 36 e 39, os animais tratados com 4,5 mg/kg de Tartrato do Composto **1** tiveram em média tumores significativamente menores ($p<0,001$) que os animais tratados apenas com veículo. Os valores T/C nos dias 36 e 39 foram de 14% e 22%, respetivamente. Em média, não foram observadas alterações significativas no peso corporal.

Tal como indicado na Figura 3, o Tartrato do Composto **1** reduz significativamente os tumores cervicais humanos implantados em ratinhos SCID, um modelo aceite na técnica para cancro cervical humano. Concordantemente, o Tartrato do Composto **1** é útil para inibição do crescimento de cancro cervical e para tratamento ou prevenção de cancro cervical num paciente, particularmente um paciente humano.

6.4. EXEMPLO 4

SÍNTSE DO COMPOSTO 66 E COMPOSTO 67 (apenas de Referência)

Esquema 3



Em relação ao Esquema 3, o intermediário **H** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito por Nicolaou, M. G. et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8636-8641.

Em relação ao Esquema 3, o Intermediário **H** (1 g, 1,76 mmol) foi dissolvido em acetonitrilo (18 mL), arrefecido até 0°C

e tratado com uma solução de fluoreto de hidrogénio-piridina (1,76 mL) durante 5 min para remover o grupo sililo. O álcool primário livre foi oxidado no ácido carboxílico com reagente de Jones (6 mL, adicionado ao longo de um período de 30 min) e a reação foi mantida a 0°C sob agitação vigorosa durante 1 h. 2-propanol (4 mL) foi adicionado para extinguir o reagente de Jones residual e a mistura foi agitada durante mais 10 min. Foi adicionada uma solução de NH₄Cl aquosa saturada (40 mL) e EtOAc (30 mL) e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com NH₄Cl aquoso saturado (2 × 40 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e filtrada através de um funil de filtro de vidro sinterizado. O solvente foi removido através de evaporação rotativa para dar um óleo amarelo esverdeado que foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica-gel utilizando um gradiente de 0-50% de EtOAc/hexano como eluente. O ácido carboxílico **I** foi isolado como um óleo incolor.

Rendimento: 570 mg, 70%. NMR de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,45 (s, 6H); 2,19 (s, 3H); 2,78 (s, 1H); 5,07-5,16 (m, 4H); 6,87 (m, 1H); 7,09-7,22 (m, 2H); 7,31 (s, 9H).

O ácido carboxílico **I** (570 mg, 1,22 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (12 mL) e arrefecido até 0°C. A solução foi tratada com cloreto de oxalilo (138 μL, 1,58 mmol), DMF (50 μL) e agitada durante 1 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido através de evaporação rotativa e o cloreto do ácido residual **J** foi seco em vácuo durante 2 h para dar um sólido branco.

Uma solução de Composto **I** (309 mg, 0,98 mmol) em THF (5 mL) foi arrefecida até 0°C e tratada com hidreto de potássio

sólido (155 mg, 2,94 mmol, dispersão em óleo a 70%). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min. O intermediário **J** foi dissolvido em THF (5 mL) e adicionado às gotas ao anião do Composto **1**. A mistura foi agitada a 0°C durante mais 30 min, depois extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (30 mL). EtOAc (15 L) foi adicionado e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução salina (3 × 30 mL), seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada através de um funil de filtro de vidro sinterizado e o solvente foi removido através de evaporação rotativa. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel utilizando um gradiente de 0-20% de EtOAc/hexano como eluente para dar o fosfato de dibenzilo pró-fármaco **K** como um sólido cor de laranja.

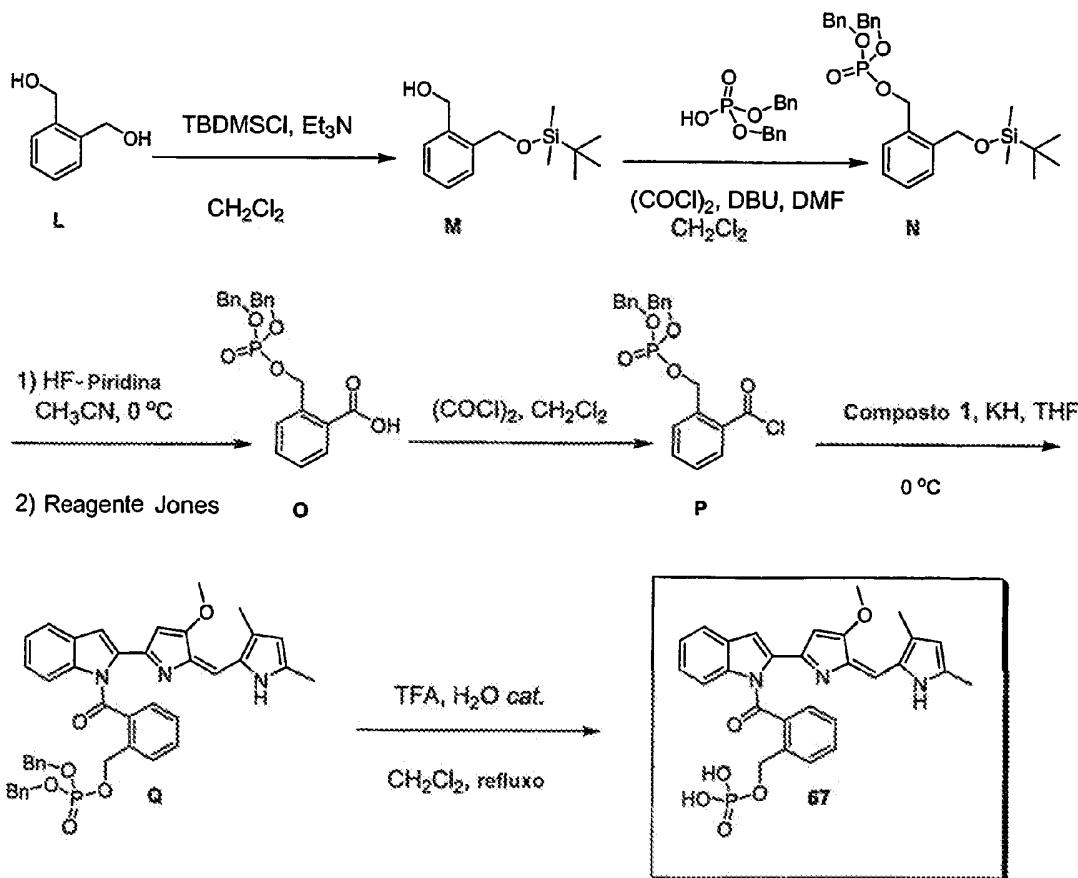
Rendimento: 320 mg, 42%. M/Z: 768,35 [M+1]. NMR de ¹H (300 MHz, CDCl₃): <5 (ppm) 1,38 (s, 6H); 2,09 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 5,84 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,87-4,99 (m, 4H); 5,84 (s, 1H); 6,01 (s, 1H); 6,46-6,56 (1, 2H); 6,79 (s, 1H); 6,83-6,94 (m, 3H); 7,05-7,13 (m, 2H); 7,15-7,23 (m, 4H); 7,27-7,35 (m, 5H); 7,36-7,45 (m, 2H); 9,93-10,31 (bs, 1H).

O fosfato de dibenzilo pró-fármaco **K** (130 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (4 mL), tratado com TMSBr (132 µL, 1 mmol) e agitado em refluxo durante 45 min. O solvente foi removido através de evaporação rotativa e o resíduo foi seco de um dia para o outro em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 mL) e lavado com solução salina (3 × 40 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada através de um funil de filtro de vidro sinterizado e o solvente foi removido através de evaporação rotativa

para dar o fosfato pró-fármaco desprotegido **66** como um sólido laranja avermelhado.

Rendimento: 100 mg, 100%. M/Z: 588,28 [M+1]. NMR de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1,43 (s, 6H); 1,84 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 3,55-3,71 (bs, 2H); 4,05 (s, 3H); 6,34-6,55 (m, 3H); 6,92-7,06 (m, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,26-7,47 (m, 2H); 7,58-7,73 (d, 1H); 7,75-7,90 (d, 1H).

Esquema 4



Em relação ao Esquema 4, 1,2-Benzenodimetanol (**L**, 3 g, 21,7 mmol) e TBDMSCl (2,94 g, 19,5 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (28 mL), arrefecidos a 0°C, depois tratados com uma solução de trietilamina (12,1 mL, 86,8 mmol) em CH_2Cl_2 (11

mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h e o solvente foi removido através de evaporação rotativa. O resíduo foi dissolvido em EtOAC (30 mL) e lavado com solução salina (3 × 60 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e filtrada através de um funil de filtro de vidro sinterizado. O solvente foi removido através de evaporação rotativa para dar o álcool benzílico silylado **M** como um óleo incolor.

Rendimento: 4,5 g, 91%. NMR de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,06 (s, 6H); 0,80 (s, 9H); 2,99-3,19 (bs, 1H); 4,56 (s, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,14-7,32 (m, 4H).

Uma solução de fosfato de dibenzilo (3,76 g, 13,5 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi tratada com cloreto de oxalilo (1,17, 13,5 mmol) e DMF (0,5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, o solvente foi removido através de evaporação rotativa e o resíduo foi seco em vácuo durante 2 h para dar clorofosfato de dibenzilo como um sólido amarelado. O resíduo foi suspenso em CH₂Cl₂ (5 mL), arrefecido até 0°C, tratado com uma solução de álcool benzílico **M** (1,7 g, 6,7 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) depois DBU (2,02 mL, 13,5 mmol, adicionado às gotas). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h 30, e o solvente foi removido através de evaporação rotativa. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel utilizando um gradiente de EtOAc/hexano a 0-10% como eluente.

Rendimento: 1,3 g, 40%. NMR de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,01 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 4,65 (s, 2H); 4,87-4,96 (d, 4H); 4,96-5,06 (d, 2H); 7,07-7,41 (m, 14H).

Fosfato de dibenzilo **N** (1,3 g, 2,53 mmol) foi dissolvido em acetonitrilo (25 mL), arrefecido até 0°C e tratado com uma solução de Fluoreto de hidrogénio-piridina (2,5 mL) durante 5 min para remover o grupo sililo. O álcool primário livre foi oxidado no ácido carboxílico com reagente de Jones (5 mL, adicionado ao longo de um período de 30 min) e a reação foi mantida a 0°C sob agitação vigorosa durante 1 h. Foi adicionado 2-propanol (6 mL) para extinguir o reagente de Jones residual e a mistura foi agitada durante mais 10 min. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (40 mL) e EtOAc (30 mL) e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com NH₄Cl aquoso saturado (2 × 40 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e filtrada através de um funil de filtro de vidro sinterizado. O solvente foi removido através de evaporação rotativa para dar um óleo amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem qualquer purificação.

Rendimento: 1,0 g, 98%. NMR de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,04-5,17 (d, 4H); 5,56-5,5,67 (d, 2H); 7,27-7,41 (m, 11H); 7,48-7,58 (m, 2H); 7,80-8,12 (m, 1H).

Ácido benzoico **O** (1,0 g, 2,42 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (24 mL) e arrefecido até 0°C. A solução foi tratada com cloreto de oxalilo (420 μL, 4,84 mmol), DMF (50 μL) e agitada durante 1 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido através de evaporação rotativa e o cloreto de benzoílo residual **P** foi seco em vácuo durante 2 h para dar um sólido branco.

Uma solução de Composto **1** (384 mg, 1,21 mmol) em THF (12 mL) foi arrefecida até 0°C e tratada com hidreto de potássio sólido (192 mg, 3,64 mmol, dispersão em óleo a 70%). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min. O

intermediário **P** foi dissolvido em THF (5 mL) e adicionado às gotas ao anião do Composto **1**. A mistura foi agitada a 0°C durante mais 30 min, depois extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (30 mL). Foi adicionado EtOAc (15 mL) e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução salina (3 × 30 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada através de um funil de filtro de vidro sinterizado e o solvente foi removido através de evaporação rotativa. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel utilizando um gradiente de 0-20% de EtOAc/hexano como eluente para dar o fosfato de dibenzilo pró-fármaco **Q** como um sólido cor de laranja.

Rendimento: 422 mg, 50%. M/Z: 712,24 [M+1]. NMR de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,91 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,85-4,96 (d, 4H); 5,33-5,44 (d, 2H); 5,71 (s, 1H); 5,79 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,11-7,35 (m, 15H); 7,41-7,68 (m, 4H).

Fosfato de dibenzilo profármaco **Q** (100 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ hidratado (2 mL) e tratado com TFA (2 mL). A mistura foi agitada em refluxo durante 3 h, e o solvente foi removido através de evaporação rotativa. O fosfato pró-fármaco **67** foi purificado através de RP-HPLC numa coluna de C₁₈ utilizando um gradiente de H₂O/CH₃CN como fase móvel (pH 9).

M/Z: 532,17 [M+1]. NMR de ¹H (300 MHz, DMSO-⁻): δ (ppm) 2,30 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 4,65-4,81 (d, 2H); 6,24 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,48-6,60 (d, 2H); 7,05-7,18 (m, 2H); 7,19-7,3 (m, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,39-7,46 (d, 2H); 7,46-7,54 (m, 1H); 7,54-7,64 (m, 1H); 7,64-7,75 (m, 1H).

6.5 EXEMPLO 5

SOLUBILIDADE DO TARTRATO DO COMPOSTO 1, DO SAL MESILATO DO COMPOSTO 1 E DO COMPOSTO 66

Para determinar se um composto é solúvel numa solução, a solução foi filtrada em filtros de politetrafluoroetileno de 0,2 µM (Whatman Inc. Clifton, New Jersey, USA) e a concentração do composto no filtrado foi medida através de LC/MS e comparada com a concentração esperada. Se a concentração do composto no filtrado fosse igual a +/-15% da concentração esperada, o composto era considerado solúvel na solução.

A detecção de Tartrato do Composto **1**, de Sal Mesilato do Composto **1** ou de Composto **66** através de LC/MS foi realizada utilizando o sistema de HPLC que consistia numa bomba de HPLC de gradiente quaternário de Waters Alliance (Waters, Milford, MA, USA) e um espectrómetro de massa quadripolar simples ZQ2000 (Waters, Milford, MA, USA). A coluna utilizada foi XTerra MS C18: 50 × 2,1 mm, coluna de 3,5 mm a 20°C. As amostras foram injetadas e separadas sob as seguintes condições: A fase móvel "A" consistiu em formato de amónio 5 mM, ácido fórmico a 0,1% em água e a fase móvel "B" consistiu em formato de amónio 5 mM, ácido fórmico a 0,1% em metanol. Um gradiente linear foi aplicado como se segue: 0 a 1 min, "A" a 94% e "B" a 6%; 1 a 4 min, "B" a de 6% a 100%; 4 a 8 min, "B" a 100%; 8 a 9 min, "B" a 100% a "B" a 6%; 9 a 12 min, "A" a 94% e "B" a 6%. O sistema de Espectrómetro de Massa consistiu num espectrómetro de massa quadripolar simples Waters ZQ2000 (Waters, Milford, MA, USA) equipado com uma Fonte de Ionização por Eletrovaporização (ES). O detetor de massa foi operado num

modo de ião positivo (ES+) e modo de Registo do Ião Selecionado (SIR). Os compostos foram detetados a m/z igual ao seu respetivo peso molecular mais 1.

O Composto **1** é fracamente solúvel em água. A solubilidade do sal Tartrato do Composto **1** é igual a 0,1 mg/mL. O sal Mesilato do Composto **1** é o sal preferido uma vez que a sua solubilidade é quatro vezes superior (0,4 mg/mL). Este aumento na solubilidade tem um impacto positivo na estabilidade de armazenamento do Composto **1** formulado. Uma formulação contendo 0,6 mg/mL de Sal Tartrato do Composto **1**, polietilenoglicol 300 a 9,6%, polissorbato 20 a 0,4% e dextrose a 5% tende a precipitar uma hora após a sua preparação uma vez que 40%-50% do tartrato do Composto **1** é retido por um filtro de 0,2 µM. Reciprocamente, uma formulação contendo 0,6 mg/mL de Sal Mesilato do Composto **1**, polietilenoglicol 300 a 9,6%, polissorbato 20 a 0,4% e dextrose a 5% não mostra evidência de precipitação 72 horas após a sua preparação. Assim, o Sal Mesilato do Composto **1** representa uma melhoria significativa porque aumenta suficientemente a estabilidade da formulação de modo a poder ser utilizada na clínica.

A adição de um fosfato aumenta a solubilidade de um composto fracamente solúvel. O fosfato impede que o composto entre nas células mas pode ser gradualmente removido através de fosfatase alcalina no plasma. Assim, o composto ao qual um é adicionado um fosfato é um pró-fármaco. Por exemplo, o Composto **66** é o fosfato pró-fármaco do Composto **1** e a solubilidade do Composto **66** em água é igual a 10 mg/mL: 100 vezes maior que o Tartrato do Composto **1**. *In vivo*, como o fosfato não é removido instantaneamente através de fosfatase alcalina, o pró-

fármaco tem tempo para se dispersar no volume de sangue total. À medida que o grupo fosfato é removido, o fármaco libertado tem tempo para se distribuir no tecido. Assim, o fármaco menos solúvel não precipita no sangue. A vantagem de um pró-fármaco é poder ser injetado num volume menor porque pode ser formulado a elevada concentração em solução aquosa.

6.6 EXEMPLO 6

A CONVERSÃO DE FOSFATO PRÓ-FÁRMACO DO COMPOSTO 66 NO SEU EQUIVALENTE BIOLOGICAMENTE ATIVO ATRAVÉS DE FOSFATASES ALCALINAS *IN VITRO*

A conversão em fármaco biologicamente ativo de pró-fármacos de fosfato através de fosfatase alcalina intestinal de vitelo e fosfatase alcalina placentária humana foi medida *in vitro* utilizando enzimas purificadas. A fosfatase alcalina intestinal de vitelo purificada (Roche Diagnostic Inc. Laval, Quebec, Canadá) ou fosfatase alcalina placentária humana (Sigma-Aldrich Canada Ltd. Oakville, Ontario, Canadá) foi adicionada a uma concentração de 0,02 U/100 µL a uma solução contendo 15 µM de Composto **66**, Tris-HCl 20 mM, pH 7,4 e NaCl 0,9%. As soluções foram incubadas durante 30, 60 ou 120 minutos. Uma solução contendo 15 µM de Composto **66**, Tris-HCl 20 mM, pH 7,4 e NaCl a 0,9% foi utilizada como referência (tempo = 0 minutos). A cada solução, foi adicionado um volume igual (100 µL) de acetonitrilo gelado, e depois a mistura foi sujeita a vórtice e transferida para frascos de vidro. Foi preparada uma curva de concentração padrão do pró-fármaco e do fármaco em Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, NaCl a 0,45% e acetonitrilo a 50%. Todas as amostras foram imediatamente analisadas através de LC/MS.

Tal como mostrado nas Figuras 4 e 5, ambas a fosfatase alcalina intestinal de vitelo e a fosfatase alcalina placentária humana, podem converter uma fração do pró-fármaco Composto **66** presente em solução no fármaco Composto **1** em duas horas.

6.7 EXEMPLO 7

EFEITO DO SAL MESILATO DO COMPOSTO 1 E COMPOSTO 66, RESPECTIVAMENTE, NO CRESCIMENTO DE CÉLULAS TUMORAIS DA PRÓSTATA IN VIVO

As células PC3 de cancro adenocarcinoma da próstata humano foram adquiridas em American Type Culture Collection (ATCC). Foi confirmado que estas células estavam livres de infecção com micoplasma. As células foram mantidas no Roswell Park Memorial Institute (RPMI), suplementado com soro fetal bovino inativado a 10% e penicilina-estreptomicina-L-Glutamina a 1%, sob dióxido de carbono a 5% (CO_2) a 37°C. Para indução de tumor da próstata, as células foram criadas abaixo de 70% de confluência em meio completo e depois colhidas para tripsina (Bio Whittaker, Rockland, ME, USA). As células foram então centrifugadas e lavadas 2 vezes em solução de tampão fosfato (PBS) e ressuspensas em PBS a $1,5 \times 10^6$ células/0,1 mL. As células PC3 foram então transplantadas subcutaneamente para o flanco de ratinhos SCID (Charles River Laboratories, Wilmington, MA, USA), como uma suspensão de células tumorais ($1,5 \times 10^6$ células em 100 μL de PBS), sob uma câmara de fluxo laminar. Onze (11) dias depois, o tamanho de cada tumor foi medido. Dez dias após a transplantação, os ratinhos foram distribuídos aleatoriamente por grupos de 10 ratinhos cada um com base no tamanho do tumor de modo a

que o tamanho médio do tumor em cada grupo fosse comparável. O tamanho e volume relativos do tumor foram calculados como se segue: comprimento (cm) × [largura (cm)]²/2. Os ratinhos receberam então 5 injecções intravenosas consecutivas (veia caudal) de 200 µL de polietilenoglicol 300 a 9,6%, polissorbato 20 a 0,4% e dextrose a 5% (apenas Veículo), 4,84 µMoles/Kg de Sal Mesilato do Composto **1** formulado em polietilenoglicol 300 a 9,6%, polissorbato 20 a 0,4% e dextrose a 5%, 4,84 µMoles/Kg do Composto **66** (pró-fármaco) formulado em dextrose a 5%, ou 14,51 µMoles/Kg do Composto **66** (pró-fármaco) formulado em dextrose a 5%. Tal como mostrado na Figura 6, tanto o Sal Mesilato do Composto **1** como do Composto **66** (pró-fármaco) reduzem significativamente o crescimento de tumores da próstata em ratinhos.

6.8 EXEMPLO 8

EFEITOS DOS COMPOSTOS NA VIABILIDADE DAS CÉLULAS DE CANCRO IN VITRO

Para demonstrar ainda o efeito anti-oncogénico dos Compostos Tri-heterocíclicos da invenção, vários compostos foram sintetizados e o seu efeito na viabilidade de células de cancro foi demonstrado através da medição dos níveis celulares de ATP nas linhas celulares de cancro H1299 e C33A tal como descrito no Exemplo 2 deste pedido. Tal como apresentado na Tabela 4, estes compostos foram eficientes na diminuição dos níveis celulares de ATP nas linhas celulares de cancro H1299 e C33A.

Contudo, crê-se que estes compostos têm utilidade nos métodos *in vivo* da invenção, i.e., no tratamento e na prevenção de cancro e infecções virais, respetivamente. Deve

observar-se que, embora se creia que este ensaio baseado em células seja indicativo de atividade anti-oncogénica *in vivo*, não é o único ensaio útil para avaliação da atividade anti-oncogénica dos Compostos Tri-heterocíclicos da invenção. Adicionalmente, a atividade antiviral e outras atividades biológicas dos compostos da invenção podem ser determinadas e avaliadas outros sistemas de ensaio conhecidos dos peritos na técnica.

Deve observar-se que para utilizações medicinais *in vivo*, a potência não é o único fator a considerar para estimar a adequação de um composto como agente farmacêutico. Outros fatores tais como toxicidade e a biodisponibilidade também determinam a adequação de um composto como agente farmacêutico. A toxicidade e a biodisponibilidade podem também ser testadas em qualquer sistema de ensaio conhecido do perito na técnica.

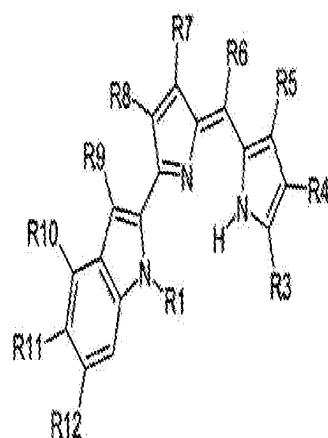
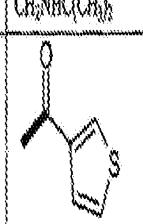
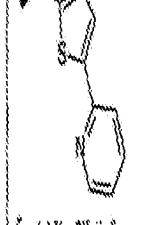
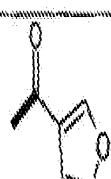


Tabela 4. IC₅₀ dos Compósitos em μM para o seu efeito na Viabilidade de Células de Câncer

Composto	R1	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	IC ₅₀ (μM)	
												H1299	C33A
2	H	CH ₃	I	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.530	0.650
3	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.300	0.520
4	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OC H ₃	OCH ₃	0.215	0.250
5	ClOOCCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OC H ₃	OCH ₃	1.360	2.240
6	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H		H	H	H	0.287	0.190
7	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H				1.730	2.230

8	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H		H	H	H	1.880	1.760
9	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	4.427	2.210
10	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHCH ₃	H	H	H	0.493	0.250
11	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHC(CH ₃) ₂	H	H	H	0.983	0.307
12	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H		H	H	H	2.95	3.600
13	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	0.717	0.440
15	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OC H ₃	H	0.935	1.440
17	H	CH ₃	I	CH ₃	H	OCH ₃	H	I	H	H	H	5.370	5.690
20	H	CH ₃	C(O)C(O) OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	C(O)C(O)OCH ₂ CH ₃	H	H	H	7.983	7.227
22	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H		H	H	H	7.193	6.457

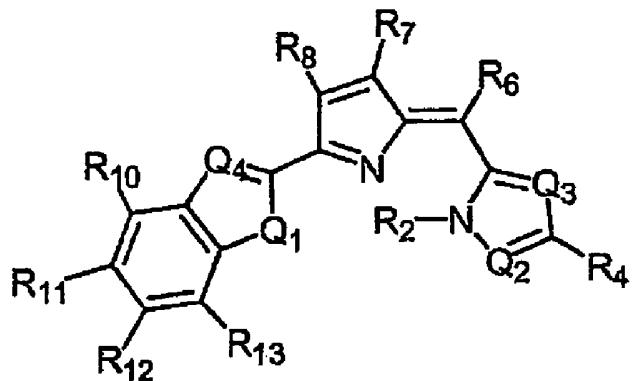
27	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H		H	H	H	15.34	10.00
30	C(=O)OC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OC H ₃	H	50.00	50.00
35	C(=O)CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.197	0.167
36	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OC(=O)OC CH ₃	H	0.494	0.583
37	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃ OH	H	H	H	1.335	1.288
38	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	OC(=O)OC CH ₃	H	0.342	0.226
39	C(=O)N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	5.667	2.950
40	CH ₃ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	8.462	7.168
41	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ C H ₃ OH	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	3.347	1.788
42	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	F	H	0.458	0.358
43	C(=O)F	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.398	0.196
44	C(=O)OC ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	1.277	1.257
45	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	F	0.887	0.716
46	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	Cl	0.245	0.261
47	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	9.650	8.278
48	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	C(=O)NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	50	11.08
49	C(=O)OC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	3.000	2.000
50	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₂ C(=O) OCB ₂ CH ₃	H	1.206	0.509
51	H	CH ₃	H	CH ₃	H		H	H	H	H	H	0.302	0.165

							fenoxi							
52		CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	1.044	1.106	
53	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ C(O)OC H ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	10.62	10.15	
54		CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.187	0.145	
55		CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.173	0.173	
56	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₂	H	H	H	H	OH	3.956	2.535	
57	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₂	H	H	OH	H	H	5.898	3.753	

58	 p-methyl-fenol	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	1.970	1.318
59	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	OH	H	H	5.837	5.598
61	H	CH ₃	H	CH ₃	H	 4-metoxi-teaflamina	H	H	H	H	H	1.113	0.930
63	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.733	0.548
64	CH ₃ OOC(OOCCH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	13.29	14.25
65	CH ₃ CH ₂ OS(O ₂) ₂ ⁻ Na ⁺	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	7.891	5.973

REIVINDICAÇÕES

1. Composto possuindo a fórmula (Ia)



(Ia)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste em que

Q_1 é $-N(R_1)-$;

Q_2 é $-C(R_3)-$;

Q_3 é $-C(R_5)-$;

Q_4 é $-C(R_9)-$;

R_1 é $-Y_m(R_a)$, em que $-R_a$ é $-H$, $-OH$, -alquilo C_1-C_8 , -alcenilo C_2-C_8 , -alcinilo C_2-C_8 , -cicloalquilo C_3-C_{12} , -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 membros, - OR_{14} , $-O(CH_2)_nOR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $-OS(O)_2O-$, $O-C(S)R_{14}$, $O-C(S)OR_{14}$, $O-C(S)NHR_{14}$, $O-C(S)N(R_{14})_2$, $C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, ou $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_2 é $-H$, $-alquilo\ C_1-C_8$ ou $-OH$;

R_3 e R_4 são, independentemente, $-Y_m(R_b)$, em que R_b é $-H$, halogénio, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-SH$, $-N_3$, $-alquilo\ C_1-C_8$, $-O-(alquilo\ C_1-C_8)$, $-alcenilo\ C_2-C_8$, $-alcinilo\ C_2-C_8$, $-cicloalquilo\ C_3-C_{12}$, $-fenilo$, $-naftilo$, heterociclo de 3 a 9 membros, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_nOR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $O-C(S)R_{14}$, $O-C(S)OR_{14}$, $O-C(S)NHR_{14}$, $O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ou R_3 e R_4 , juntamente com o átomo de carbono ao qual cada um está ligado, juntam-se para formar um anel de 5 a 9 membros,

R_5 é $-alquilo\ C_1-C_8$ ou $-O-(alquilo\ C_1-C_8)$;

R_6 é $-H$, halogénio, $-OH$, $-NH_2$, $-alquilo\ C_1-C_8$, ou $-O-(alquilo\ C_1-C_8)$;

R_7 é $-Y_m-(R_c)$, em que $-R_c$ é $-alquilo\ C_1-C_8$, $-O-(alquilo\ C_1-C_8)$, $-O-benzil$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_5)$, $-N(alquilo\ C_1-C_5)_2$, $-NH(fenilo)$, $-N(fenilo)_2$, $-NH(naftilo)$, $-N(naftilo)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-alcinilo\ C_2-C_8$, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_nOR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $-O(CH_2)_nC(O)O(CH_2)_nCH_3$, $O-C(S)R_{14}$, $O-C(S)OR_{14}$, $O-C(S)NHR_{14}$, $O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_8 é $-Y_m(R_d)$, em que $-R_d$ é $-H$, $-OH$, halogénio, amino, $-NH(alquilo\ C_1-C_5)$, $-N(alquilo\ C_1-C_5)_2$, $-$

NH(fenilo), -N(fenilo)₂, -NH(naftilo), -N(naftilo)₂, -CN, -NO₂, -N₃, -alquilo C₁-C₈, -O-(alquilo C₁-C₈), -(alquilo C₁-C₈)-OH, -alcenilo C₂-C₈, -alcinilo C₂-C₈, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -fenilo, -naftilo, heterociclo de 3 a 9 membros, -OR₁, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄, -O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄, -O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄, -S(O)₂R₁₄; -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, O-C(S)R₁₄, O-C(S)OR₁₄, O-C(S)NHR₁₄, O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂, -NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, e R₁₃ são, independentemente, -Y_m(R_e), em que -R_e é -H, halogénio, -NH₂, alquilo C₁-C₈, -NH(alquilo C₁-C₅), -N(alquilo C₁-C₅)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, -NH(naftilo), -N(naftilo)₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₅), -C(O)N(alquilo C₁-C₅)₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₅), -NHC(=NH₂⁺)NH₂, -CN, -NO₂, N₃, heterociclo de 3 a 9 membros, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄, -O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄, -O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, O-C(S)R₁₄, O-C(S)OR₁₄, O-C(S)NHR₁₄, O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂, -NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂ ou R₁₁ e R₁₂ juntamente com o átomo de carbono ao qual cada um está ligado, juntam-se para formar um heterociclo de 5 a 9 membros;

cada R₁₄ é, independentemente, -H, -alquilo C₁-C₈, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -fenilo, -naftilo, heterociclo de 3 a 9 membros, -alcenilo C₂-C₈, ou -alcinilo C₂-C₈;

cada Y é, independentemente, -alquileno C₁-C₈-, -alcenileno C₂-C₈-ou -alcinileno C₂-C₈-;

cada m é, independentemente, 0 ou 1 ; e

cada n é, independentemente, um inteiro variando de 0 a 6;

em que:

cada grupo -alquilo C₁-C₈ referido é não substituído ou substituído com um ou mais grupos -halogénio, -NH₂, -OH, -O(-alquilo C₁-C₈), fenilo ou naftilo;

cada -alcenilo C₂-C₈ e -alcinilo C₂-C₈ referidos são não substituídos ou substituídos com um grupo fenilo ou naftilo; e

cada-O-benzilo e -fenilo referidos são não substituídos ou substituídos com: halogénio selecionado a partir de cloro, iodo, bromo, ou fluoro; alquilo C₁₋₆; alcenilo C₂₋₆; alcinilo C₂₋₆; hidroxilo; alcoxilo C₁₋₆; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldeído; éster; oxigénio (=O); haloalquilo tal como trifluorometilo; cicloalquilo carbocíclico, que pode ser monocíclico ou policíclico fundido ou não fundido, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ou ciclo-hexilo, ou um heterocicloalquilo, que pode ser monocíclico ou policíclico fundido ou não fundido tal como pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ou tiazinilo; arilo carbocíclico ou heterocíclico, monocíclico ou policíclico fundido ou não fundido tal como fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, ou benzofuranilo; benziloxi; amino primário, secundário, ou terciário; -N(CH₃)₂; O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; aril-alquilo inferior; CO₂CH₃; -OCH₂CH₃; metoxi; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; e OCF₃; cujos substituintes são opcionalmente substituídos por uma estrutura de anel fundido ou ponte tal como -OCH₂O-.

2. Composto tal como reivindicado na reivindicação 1, em que Q₁ é -NH.
3. Composto tal como reivindicado na reivindicação 2, em que Q₄ é -CH; e R₂ e R₆ são -H.
4. Composto tal como reivindicado na reivindicação 3, em que R₄, R₈ e R₁₀ a R₁₃ são -H.
5. Composto tal como reivindicado na reivindicação 4, em que Q₂ é -C(alquilo C₁-C₈)-; Q₃ é -C(alquilo C₁-C₈)-; e R₇ é -O(alquilo C₁-C₈)-.
6. Composto tal como reivindicado na reivindicação 1, em que R₅ é metilo ou -O-metilo.
7. Composto tal como reivindicado na reivindicação 1, em que R₆ é -H.

8. Composto tal como reivindicado na reivindicação 1, composto esse que é selecionado a partir de:

2-[5-(4-Iodo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

2-[4-Metoxi-5-(3-metoxi-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-indol;

5-Bromo-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

Éster terc-butílico do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5,6-dimetoxi-indol-1-carboxílico;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol;

2-({2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-3-hidroximetil-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-ilmetil}-amino)-etanol;

[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-2-(3-metilaminometil-1H-indol-2-il)5H-pirrol-3-il]-metanol;

[2-(3-Alilaminometil-1H-indol-2-il)-5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-3-il]-metanol;

{5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-[3-(isopropilamino-metil)-1H-indol-2-il]-4-metoxi-5H-pirrol-3-il}-metanol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-tiofeno-3-il-metanona;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5-metoxi-1H-indol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-pirrolidin-2-il-etil)-1H-indol;

Ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carboxílico;

Éster metílico do ácido 5-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-5-oxo-pantanóico;

3-Iodo-2-[5-(4-iodo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

Éster etílico do ácido {2-[5-(4-etoioxalil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

Éster *terc*-butílico do ácido 5-bromo-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-pirrolidin-2-il-etil)-1H-indol;

{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-il)-metanona;

1-{2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-etanona;

{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-isoxazol-3-il-metanona;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carbaldeído;

{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-furan-3-il-metanona;

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5-metoxi-indol-1-carboxílico;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

(2-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-etil)-dimetilamina;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol; e

2-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-etil)-dimetil-amina;

2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-ol;

{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-metanol;

1-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-2-metil-propan-1-ona;

Éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ílico do éster *terc*-butílico do ácido carbónico;

Éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirroli-2-ilmetilene)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-4-ílico do éster *terc*-butílico do ácido carbónico;

Dimetilamida do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;

2-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-etanol;

{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-fenil-metanona;

3-{5-[5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-pirrol-2-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il}-propan-1-ol;

Éster 2,3-di-hidroxi-propílico do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-5-fluoro-1H-indol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-6-fluoro-1H-indol;

6-Cloro-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

(3-Hidroxi-propil)-amida do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carboxílico;

2-{5-[1-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-il)-etilideno]-4-metoxi-5H-pirrol-2-il}-1H-indol;

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;

2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-ol;

Éster etílico do ácido [2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-iloxi]-acético;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-(3-metoxi-benziloxi)-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

(4-Benziloxi-fenil)-amida do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;

(4-Dimetilamino-fenil)-amida do ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;

(4-Bromo-fenil)-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-methoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-metanona;

4-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-ilmetil}-fenol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-6-ol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ol;

2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ol;

6-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol;

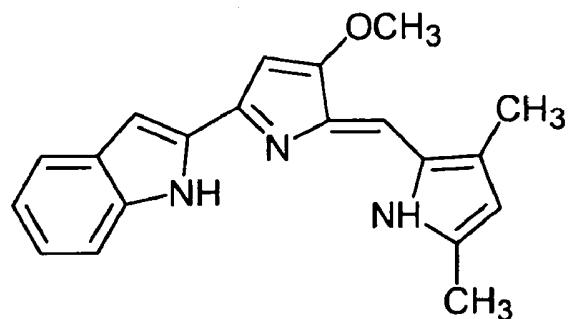
[2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-il]-(4-metoxi-fenil)-amina;

Éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-ilmetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico,

Ácido {2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-acético;

Sal sódico do éster mono-(2-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetíleno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-etílico) do ácido sulfúrico; e
 Éster metílico do ácido 3-{5-[5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-pirrol-2-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il}-propiónico;
 e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

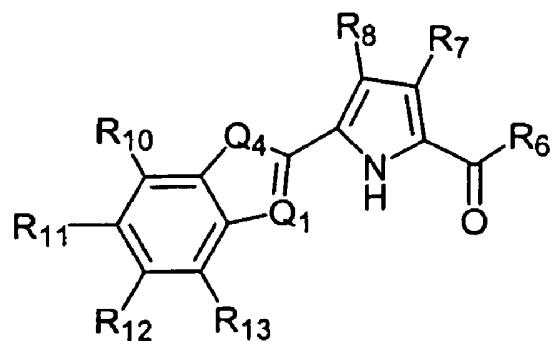
- 9.** Composto tal como reivindicado na reivindicação 1 possuindo a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

- 10.** Composto tal como reivindicado na reivindicação 9, em que o sal farmaceuticamente aceitável é o sal tartrato ou o sal mesilato.
- 11.** Composição farmacêutica compreendendo um composto tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, e um transportador ou veículo farmaceuticamente aceitável.
- 12.** Composto tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para utilização num método de tratamento do corpo humano ou animal.

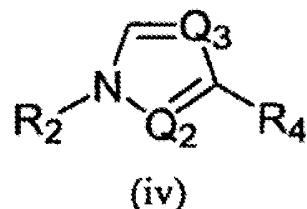
- 13.** Composto tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para utilização no tratamento de cancro.
- 14.** Composto para uma utilização tal como reivindicada na reivindicação 13, em que o referido composto é para utilizar com outro agente quimioterapêutico.
- 15.** Método para produção de um composto da fórmula (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste tal como reivindicado na reivindicação 1, que compreende colocar em contacto um composto de fórmula II



(II)

em que Q_1 , Q_4 , R_6 a R_8 e R_{10} a R_{13} têm os significados dados na reivindicação 1;

a) com um composto de fórmula (iv)

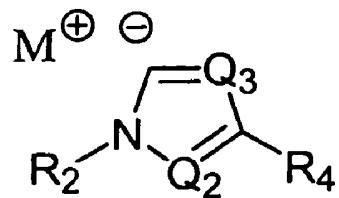


em que Q_2 , Q_3 , R_2 e R_4 têm os significados dados na reivindicação 1;

na presença de um solvente orgânico e um ácido prótico, durante um tempo e a uma temperatura

suficientes para produzir o composto da fórmula (Ia) ou

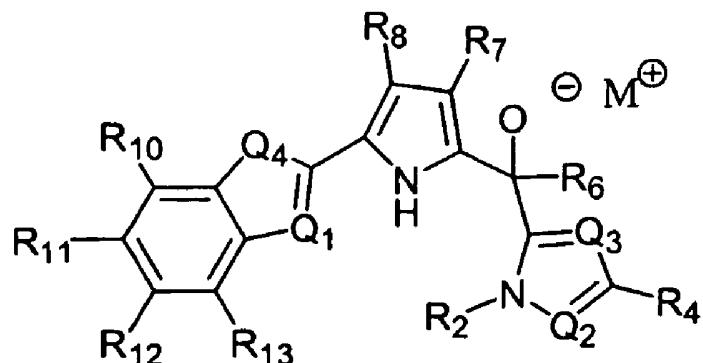
b) i) com um composto de fórmula (v)



(v)

em que M é Li, Na, K, Rb ou Cs e Q₂, Q₃, R₂ e R₄ têm os significados dados na reivindicação 1;

na presença de um solvente orgânico aprótico, substancialmente anidro, durante um tempo e a uma temperatura suficientes para produzir um composto de fórmula (vi)



em que M, Q₁ a Q₄, R₂, R₄, R₆ a R₈ e R₁₀ a R₁₃ têm os significados dados acima e

ii) protonação do composto de fórmula (vi) com um dador de H⁺ durante um tempo e a uma temperatura suficientes para produzir um composto de fórmula (Ia).

- 16.** Método tal como reivindicado na reivindicação 15, em que no processo a) o solvente orgânico é um álcool.
- 17.** Método tal como reivindicado na reivindicação 16, em que o álcool é metanol ou etanol.
- 18.** Método tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 15 a 17 em que no processo a) o ácido é um ácido clorídrico aquoso ou um ácido bromídrico aquoso.
- 19.** Método tal como reivindicado na reivindicação 15, em que no processo b) o solvente aprótico é tetra-hidrofurano ou éter dietílico.

Lisboa, 4 de Maio de 2012

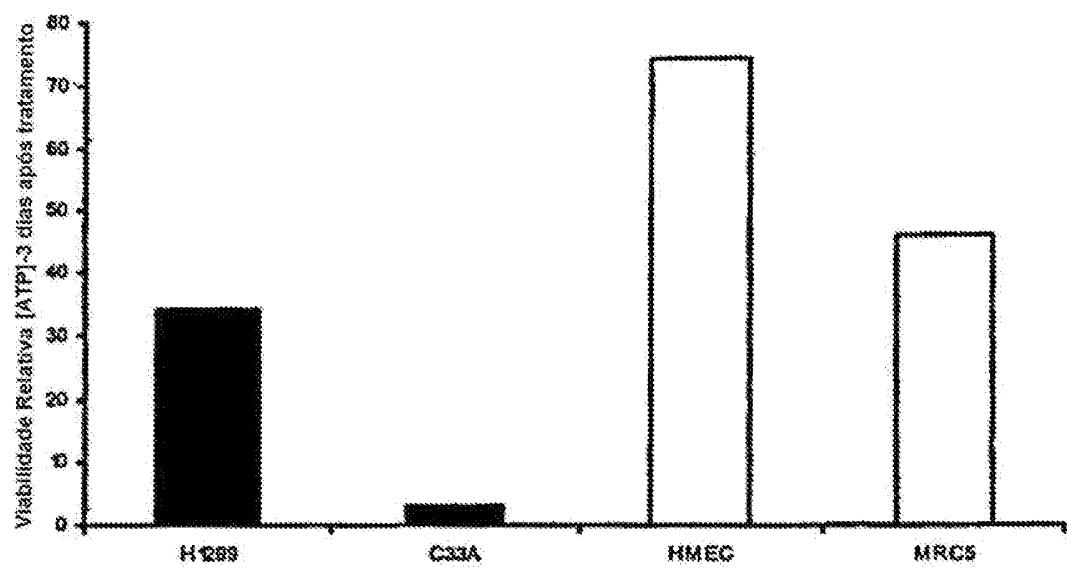


FIGURA 1

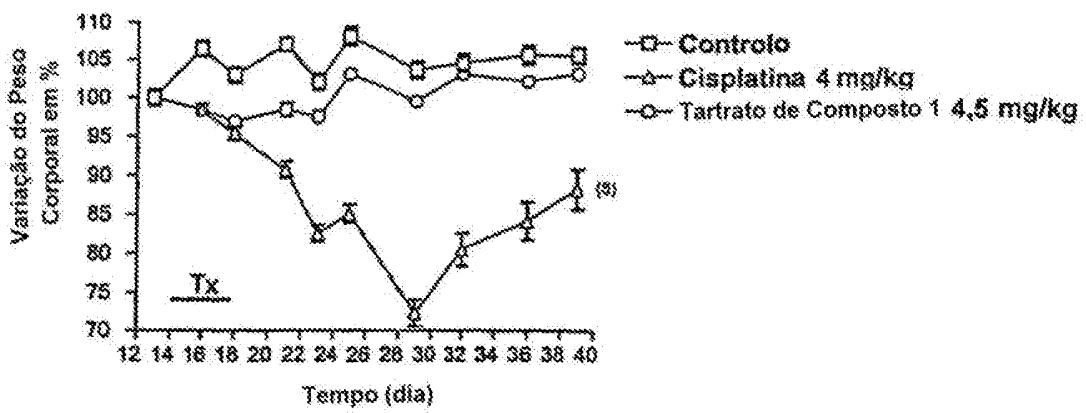


Figura 2

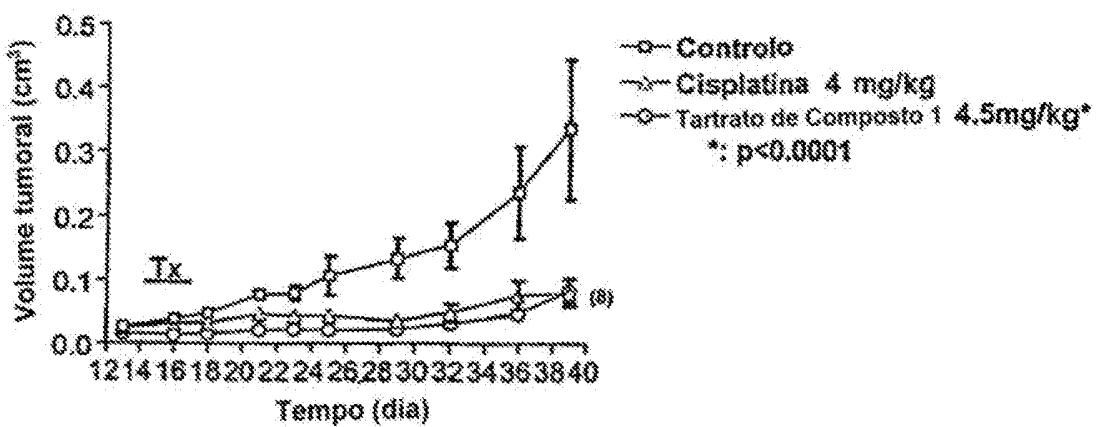


FIGURA 3

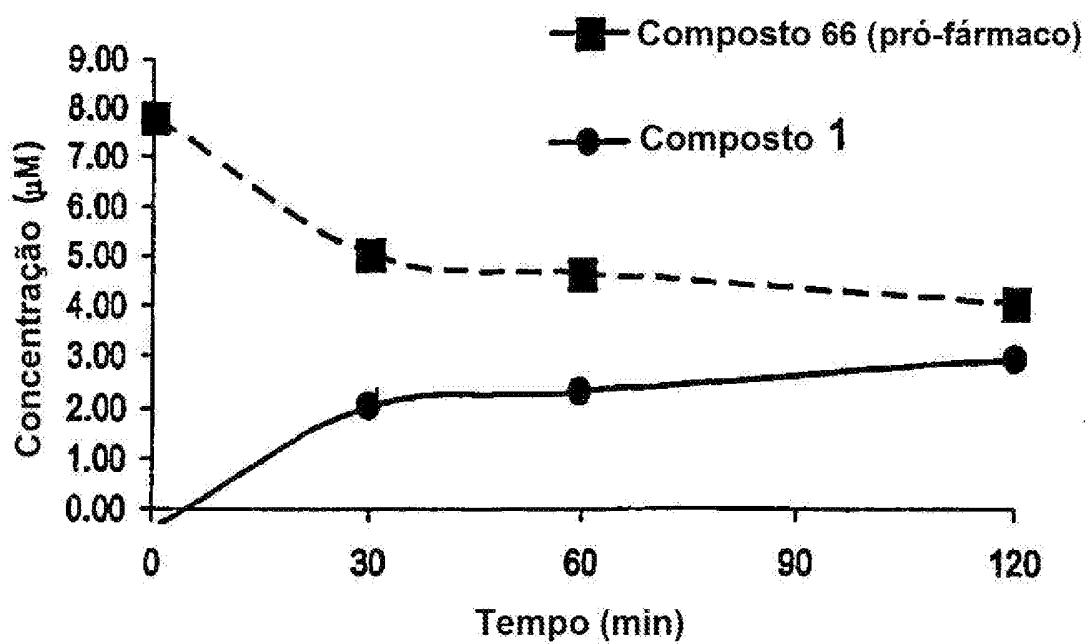


Figura 4

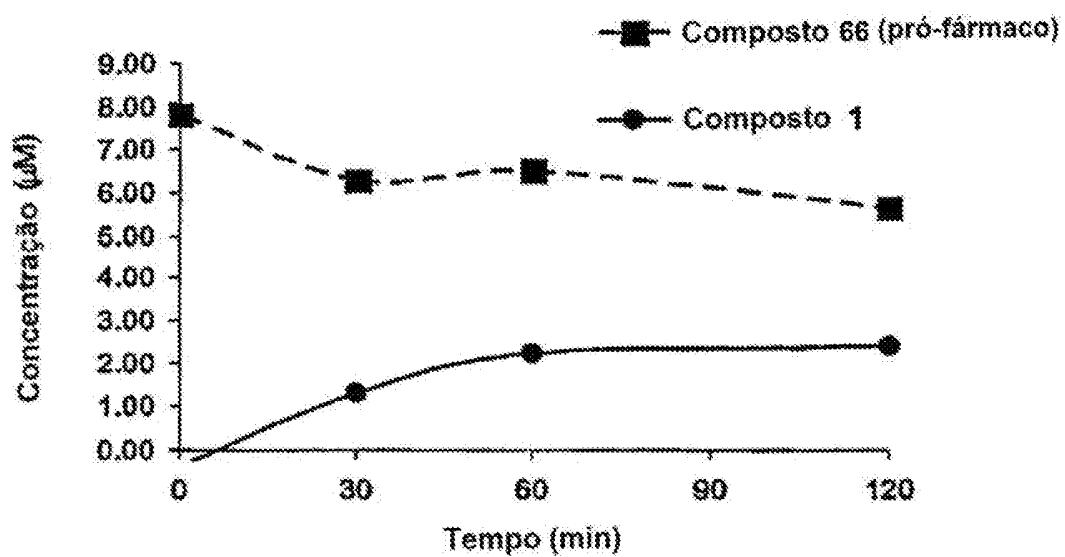


Figura 5

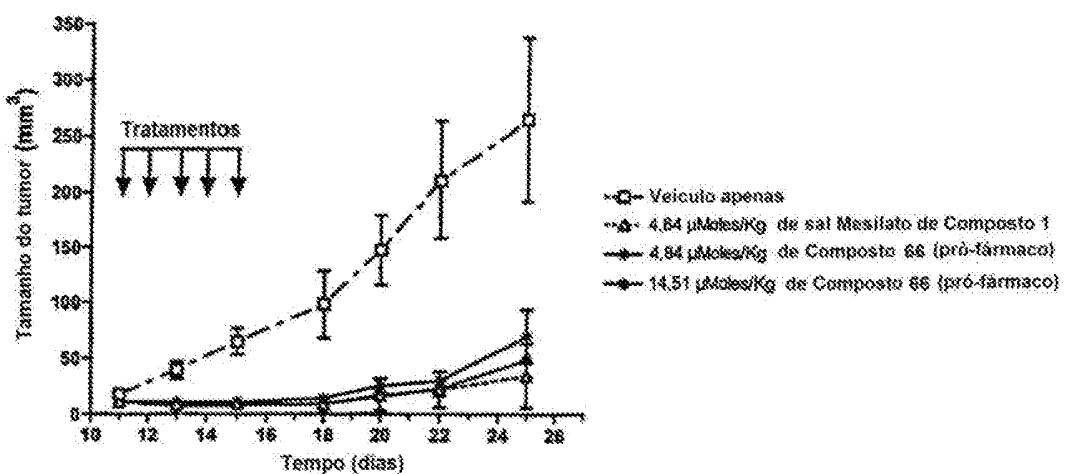


Figura 6