



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0911105-0 B1



(22) Data do Depósito: 20/04/2009

(45) Data de Concessão: 08/11/2022

(54) Título: COMPOSTOS CONTENDO UM FARMACÓFORO ANTI-INFLAMATÓRIO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, BEM COMO SEUS USOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/565; C07J 71/00; C07C 255/46; C07J 41/00; C07C 255/47; (...).

(30) Prioridade Unionista: 18/04/2008 US 61/046,363.

(73) Titular(es): REATA PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): ERIC ANDERSON; GARY L. BOLTON; DEBORAH A. FERGUSON; XIN JIANG; ROBERT M. KRAL, JR.; PATRICK MICHAEL O'BRIEN; MELEAN VISNICK.

(86) Pedido PCT: PCT US2009041177 de 20/04/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/146218 de 03/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/10/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS CONTENDO UM FARMACÓFORO ANTI-INFLAMATÓRIO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, BEM COMO SEU USO. Esta invenção refere-se a novos compostos contendo o farmacóforo anti-inflamatório a seguir: sendo X, R1 e R2 definidos neste documento. Também são previstas composições farmacêuticas, kits e artigos fabricados contendo esses compostos, métodos e intermediários usados para produção dos compostos, e métodos de uso desses compostos e composições.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COM-
POSTOS CONTENDO UM FARMACÓFORO ANTI-INFLAMATÓRIO,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, BEM COMO SEUS USOS**".

Descrição

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[0001] O presente pedido reivindica o benefício de prioridade para Pedidos Provisórios da Patente dos Estados Unidos 61/046,363, depositados em 18 de abril de 2008, incorporados integralmente a este documento na forma de referências.

I. Área de Interesse da Invenção

[0002] Esta invenção refere-se de forma geral aos campos da biologia e da medicina. Particularmente, refere-se a compostos e métodos para tratamento e prevenção de doenças associadas a estresse oxidativo e inflamação.

II. Descrição da Técnica Relacionada

[0003] A desregulação dos processos inflamatórios já foi associada a muitas doenças humanas sérias e não tratáveis, como câncer, aterosclerose e diabetes, que não são tradicionalmente considerados quadros inflamatórios. Da mesma forma, as doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus, psoríase e esclerose múltipla envolvem a ativação inadequada e crônica dos processos inflamatórios nos tecidos afetados, como resultado de uma disfunção dos mecanismos de autor-reconhecimento, reconhecimento de corpos estranhos e resposta do sistema imune. Nas doenças degenerativas, como as doenças de Alzheimer ou de Parkinson, os danos neurais estão correlacionados com a ativação da microglia e com níveis elevados de proteínas pró-inflamatórias como a óxido nítrico-sintase induzível (iNOS).

[0004] Um dos aspectos da inflamação é a produção de prostaglandinas inflamatórias, como a prostaglandina E, cujos precursores são produzidos pela COX-2. Os tecidos inflamados apresentam altos

níveis de COX-2. Consequentemente, sabe-se que a inibição da COX-2 reduz muitos dos sintomas da inflamação, e muitos dos principais medicamentos anti-inflamatórios (por exemplo, ibuprofeno e celecoxib), atuam inibindo a atividade da COX-2. Pesquisas recentes demonstraram, entretanto, que uma classe das prostaglandinas ciclopentenônicas (por exemplo, 15-deoxiprostaglandina J2, conhecida como PGJ2) estimula a resolução orquestrada da inflamação. A COX-2 também já foi associada à produção de prostaglandinas ciclopentenônicas. Consequentemente, a inibição da COX-2 pode interferir na resolução definitiva da inflamação, já que possivelmente causa a persistência de células imunes ativadas nos tecidos, levando a um quadro de inflamação latente e crônica. Talvez seja este o efeito responsável pelo aumento na incidência de doenças cardiovasculares nos pacientes que usam inibidores seletivos da COX-2 por longos períodos. Os corticosteroides, outra classe importante de medicamentos anti-inflamatórios, apresentam muitos efeitos colaterais indesejáveis, e geralmente são inadequados para uso crônico. Alguns medicamentos mais recentes, baseados em proteínas, como os anticorpos monoclonais anti-TNF, são comprovadamente eficazes no tratamento de determinadas doenças autoimunes, como a artrite reumatoide. Entretanto, esses compostos devem ser administrados por injeção, não funcionam para todos os pacientes e podem apresentar efeitos colaterais graves. Os medicamentos existentes atualmente são ineficazes para muitos tipos de inflamação (por exemplo, sepse, pancreatite aguda). Além disso, os medicamentos disponíveis atualmente não apresentam propriedades antioxidantes significativas e não são eficazes na redução do estresse oxidativo associado à produção excessiva de espécies de oxigênio reativo e moléculas relacionadas, como o peroxinitrito. Sendo assim, há uma necessidade crescente de terapias aperfeiçoadas, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.

[0005] Já foi demonstrado que os análogos sintéticos de triterpenoides do ácido oleanólico conseguem inibir os processos inflamatórios das células, como a indução pela IFN γ da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e da COX-2 em macrófagos de camundongos. Ver Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), e Honda *et al.* (2002), todos incorporados neste documento como referências. Por exemplo, um deles, o éster metílico do ácido 2-ciano-3,12-dioxooleano-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO-Me), está sendo testado atualmente em diversos estudos clínicos para uma série de distúrbios envolvendo processos inflamatórios, como câncer e nefropatia diabética. Além disso, demonstrou-se que os derivados sintéticos de outro triterpenoide, o ácido betulínico, também conseguem inibir os processos inflamatórios celulares, mas esses compostos ainda precisam ser totalmente caracterizados (Honda *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* 2006;16(24):6306-9). A farmacologia dessas moléculas sintéticas de triterpenoides é complexa. Já foi demonstrado que os compostos derivados do ácido oleanólico afetam a função de diversas proteínas-alvo e, portanto, conseguem modular a atividade de diversas vias importantes de sinalização celular relacionadas ao estresse oxidativo, controle do ciclo celular e inflamação (por exemplo, Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(12):4584-9; Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2006;281(47):35764-9; Ahmad *et al.*, *Cancer Res.* 2008;68(8):2920-6; Liby *et al.*, *Nat Rev Cancer.* 2007;7(5):357-69). Por mais que já se tenha demonstrado que os derivados do ácido betulínico apresentam propriedades anti-inflamatórias comparáveis, estes apresentam também diferenças consideráveis em termos de farmacologia, quando comparados aos compostos derivados do AO (Liby *et al.*, *Mol Cancer Ther* 2007;6(7)). Além disso, ainda não se sabe ao certo se os materiais de partida dos triterpenoides usados até o momento têm propriedades superiores às de outros possíveis materiais de partida. Considere-

rando que os perfis de atividade biológica dos derivados conhecidos dos triterpenoides podem variar, e tendo em vista a variedade de doenças que podem ser tratadas ou prevenidas com compostos antioxidantes e anti-inflamatórios potentes, e o alto grau de necessidades médicas não supridas dentro do escopo dessas doenças, faz-se desejável a síntese de novos compostos com estruturas diversas, que possam apresentar perfis de atividade biológica aperfeiçoados para tratamentos em uma ou mais indicações.

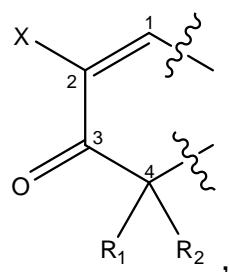
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0006] Esta descrição soluciona as limitações existentes anteriormente no meio ao prever novos compostos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, bem como os respectivos métodos de produção e métodos de uso.

[0007] Em alguns aspectos, esta descrição prevê compostos com:

a) o esqueleto básico de um composto orgânico com dois a oito anéis de cinco e/ou seis membros, considerando-se que o esqueleto básico não seja o esqueleto básico da argentatina, ácido betulílico, lanostano, ácido oleânico, ácido boswélico, ácido glicirretínico, ácido ursólico, ou bis-enona tricíclica.

b) uma unidade estrutural da fórmula:



considerando-se que:

os átomos de carbono identificados como 1, 2 e 3 façam parte de um anel de cinco ou seis membros;

X seja ciano ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, considerando-se que R_a seja: hidrogênio, hidróxi, halo, amina, hidroxiamina, azida ou mercapto; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), alcóxi_(C≤12), alquenilóxi_(C≤12), alquinilóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), alcoxiamina_(C≤12), alquenilamina_(C≤12), alquinilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquamina_(C≤12), alquilsulfonilamina_(C≤12), amida_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12), ou versões substituídas de cada um desses grupos; e

R₁ e R₂ sejam, cada um, de forma independente:
hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), amida_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos; ou

R₁ e R₂ sejam considerados juntos e sejam alcanodiila_(C≤12), alquenodiila_(C≤12), alcanodiila_(C≤12) ou alquenodiila_(C≤12); e

c) de 0 a 8 grupos químicos ligados a um átomo de carbono do esqueleto básico, exceto os átomos de carbono 1, 2, 3 ou 4, considerando-se que cada grupo químico seja, de forma independente:

hidróxi, halo, oxo, amina, hidroxiamina, nitro, imina, ciano, azida, mercapto ou tio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alquilideno_(C≤12), alcóxi_(C≤12), alquenilóxi_(C≤12), alquinilóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), alcoxiamina_(C≤12), alquenilamina_(C≤12), alquinilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina-

na_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), alquilsulfonilamina_(C≤12), amida_(C≤12), alquilimina_(C≤12), alquenilimina_(C≤12), alquinilimina_(C≤12), arilimina_(C≤12), aralquilimina_(C≤12), heteroarilimina_(C≤12), heteroaralquilimina_(C≤12), acilimina_(C≤12), alquiltio_(C≤12), alqueniltio_(C≤12), alquiniltio_(C≤12), ariltio_(C≤12), aralquiltio_(C≤12), heteroariltio_(C≤12), heteroaralquiltio_(C≤12), aciltio_(C≤12), tioacila_(C≤12), alquilsulfonila_(C≤12), alquenilsulfonila_(C≤12), alquinilsulfonila_(C≤12), arilsulfonila_(C≤12), aralquilsulfonila_(C≤12), heteroarilsulfonila_(C≤12), heteroaralquilsulfonila_(C≤12), alquilamônio_(C≤12), alquilsulfônio_(C≤12), alquilsilila_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

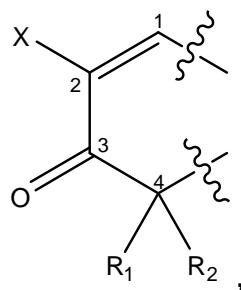
ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável.

[0008] Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são, cada um, de forma independente, hidrogênio, alquila_(C≤8) ou alquila_(C≤8) substituída. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são ambos hidrogênio. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são ambos metila. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ não são hidrogênio. Em algumas modalidades, o composto orgânico não é um triterpenoide.

[0009] Em alguns aspectos, esta descrição prevê compostos com:

a) o esqueleto básico de um produto natural com dois a oito anéis, considerando-se que o produto natural não seja argentatina, ácido betulínico, lanostano, ácido oleânico ou ácido ursólico;

b) uma unidade estrutural da fórmula:



considerando-se que:

os átomos de carbono identificados como 1, 2 e 3 façam parte de um anel de seis membros;

X seja ciano, fluoroalquila_(C≤8), fluoroalquila_(C≤8) substituída ou -C(O)R_a, considerando-se que R_a seja:

hidrogênio, hidróxi, halo, amina, hidroxiamina, azida ou mercapto; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), alcóxi_(C≤12), alquenilóxi_(C≤12), alquinilóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), alcoxiamina_(C≤12), alquenilamina_(C≤12), alquinilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), alquilsulfonilamina_(C≤12), amida_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12), ou versões substituídas de cada um desses grupos; e

R₁ e R₂ sejam, cada um, de forma independente:

hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), amida_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos; ou

R₁ e R₂ sejam considerados juntos e sejam alcanodiila_(C≤12), alquenodiila_(C≤12), alcanodiila_(C≤12) ou alquenodiila_(C≤12); e

c) de 0 a 8 grupos químicos ligados a um átomo de carbono do esqueleto básico, exceto os átomos de carbono 1, 2, 3 ou 4, considerando-se que cada grupo químico seja, de forma independente:

hidróxi, halo, oxo, amina, hidroxiamina, nitro, imina, ciano,

azida, mercapto ou tio; ou

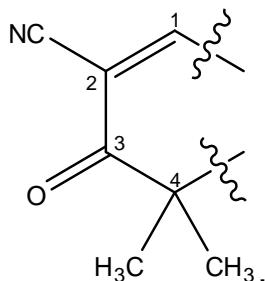
alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alquilideno_(C≤12), alcóxi_(C≤12), alquenilóxi_(C≤12), alquinilóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralalcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), alcoxiamina_(C≤12), alquenilamina_(C≤12), alquinilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), alquilsulfonilamina_(C≤12), amida_(C≤12), alquilimina_(C≤12), alquenilimina_(C≤12), alquinilimina_(C≤12), arilimina_(C≤12), aralquilimina_(C≤12), heteroarilimina_(C≤12), heteroaralquilimina_(C≤12), acilimina_(C≤12), alquiltio_(C≤12), alqueniltio_(C≤12), alquiniltio_(C≤12), ariltio_(C≤12), aralquiltio_(C≤12), heteroariltio_(C≤12), heteroaralquiltio_(C≤12), aciltio_(C≤12), tioacila_(C≤12), alquilsulfonila_(C≤12), alquenilsulfonila_(C≤12), alquinilsulfonila_(C≤12), arilsulfonila_(C≤12), aralquilsulfonila_(C≤12), heteroarilsulfonila_(C≤12), heteroaralquilsulfonila_(C≤12), alquilamônio_(C≤12), alquilsulfônio_(C≤12), alquilsilila_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável.

[00010] Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são, cada um, de forma independente, hidrogênio, alquila_(C≤8) ou alquila_(C≤8) substituída. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são ambos hidrogênio. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são ambos metila. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ não são hidrogênio. Em algumas modalidades, o produto natural não é o ácido boswélico nem o ácido glicirretínico. Em algumas modalidades, o produto natural não é um triterpenoide. Em algumas modalidades, X é -CN ou -C(=O)NHS(=O)₂CH₃. Em algumas modalidades, X é -CN. Em algumas modalidades, X é fluoroalquila_(C≤8). Em algumas

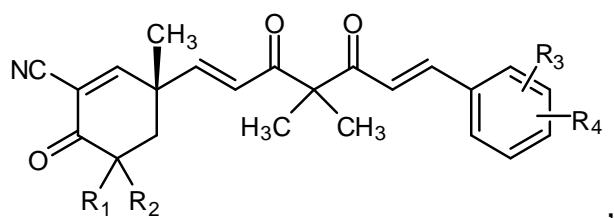
modalidades, X é -CF₃.

[00011] Em algumas modalidades, a unidade estrutural é definida como:



[00012] Em algumas modalidades, o esqueleto básico do produto natural apresenta dois anéis. Em algumas modalidades, os anéis são interconectados por uma cadeia de átomos. Em algumas modalidades, a estrutura principal da cadeia única apresenta pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono.

[00013] Em algumas modalidades, o produto natural é a curcumina. Em algumas modalidades, o composto é definido pela fórmula:



considerando-se que:

R_1 e R_2 sejam, cada um, de forma independente:

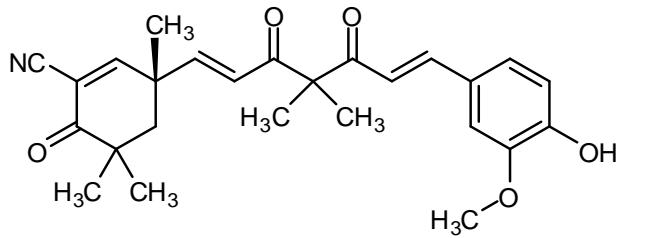
hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), amida_(C≤12), ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos: ou

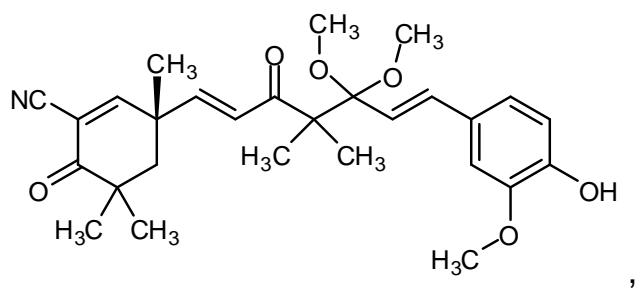
R_1 e R_2 sejam considerados juntos e sejam alcanodiila($C \leq 12$), alquenodiila($C \leq 12$), alcanodiila($C \leq 12$) ou alquenodiila($C \leq 12$); e

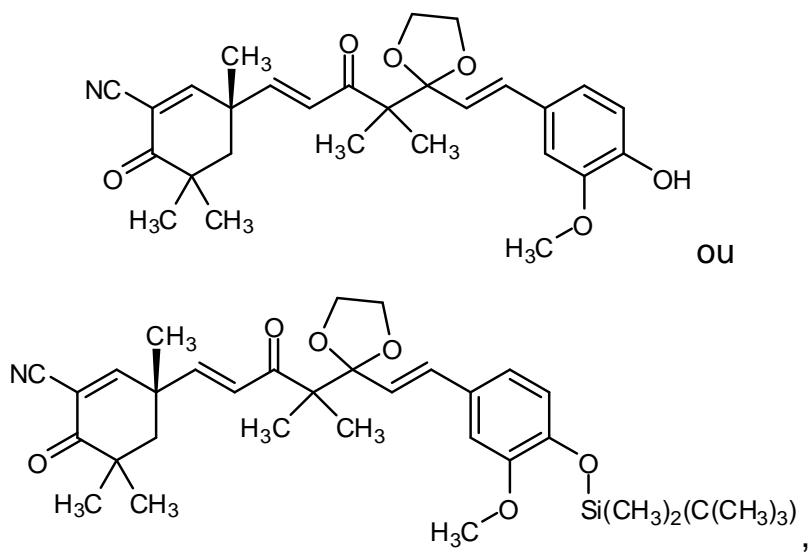
R_3 e R_4 sejam, cada um, de forma independente:
 hidrogênio, hidróxi, halo, amina, hidroxiamina, nitro, ciano,
 azida ou mercapto; ou
 alquila($C \leq 12$), alquenila($C \leq 12$), alquinila($C \leq 12$), arila($C \leq 12$), aral-
 quila($C \leq 12$), heteroarila($C \leq 12$), heteroaralquila($C \leq 12$), acila($C \leq 12$), alcóxi($C \leq 12$),
 alquenilóxi($C \leq 12$), alquinilóxi($C \leq 12$), arilóxi($C \leq 12$), aralcóxi($C \leq 12$), heteroariló-
 xi($C \leq 12$), heteroaralcóxi($C \leq 12$), acilóxi($C \leq 12$), alquilamina($C \leq 12$), dialquilami-
 na($C \leq 12$), alcoxiamina($C \leq 12$), alquenilamina($C \leq 12$), alquinilamina($C \leq 12$), ari-
 lamina($C \leq 12$), aralquilamina($C \leq 12$), heteroarilamina($C \leq 12$), heteroaralquila-
 mina($C \leq 12$), amida($C \leq 12$), alquilsulfonilamina($C \leq 12$), alquilsilila($C \leq 12$), alquil-
 sililóxi($C \leq 12$), ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;
 ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável. Em algumas variações, R_1 e R_2 são ambos metila.

[00014] Por exemplo, a descrição prevê:



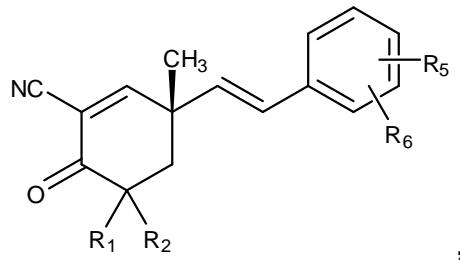
ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável. Por exemplo, a descrição prevê:





ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00015] Em algumas modalidades, o produto natural é o resveratrol. Em algumas modalidades, o composto é definido pela fórmula:



considerando-se que:

R₁ e R₂ sejam, cada um, de forma independente:

hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralalcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), amida_(C≤12), ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos; ou

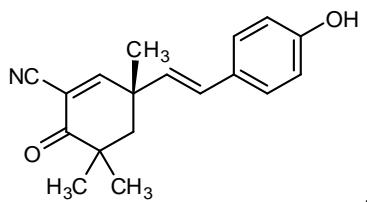
R₁ e R₂ sejam considerados juntos e sejam alcanodiila_(C≤12), alquenodiila_(C≤12), alcanodiila_(C≤12) ou alquenodiila_(C≤12); e

R₅ e R₆ sejam, cada um, de forma independente:

hidrogênio, hidróxi, halo, amina, hidroxiamina, nitro, ciano, azida ou mercapto; ou

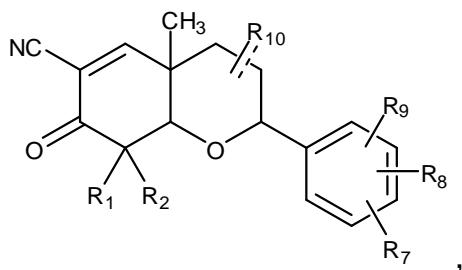
alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12), alquenilóxi_(C≤12), alquinilóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), alcóxiamina_(C≤12), alquenilamina_(C≤12), alquinilamina_(C≤12), ariamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), amida_(C≤12), alquilsilila_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12), ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são ambos metila. Por exemplo, a descrição prevê:



ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00016] Em algumas modalidades, o esqueleto básico do produto natural apresenta três anéis. Em algumas modalidades, o produto natural é o galocatecol. Em algumas modalidades, o composto é definido pela fórmula:



considerando-se que:

R_1 e R_2 sejam, cada um, de forma independente:
 hidrogênio; ou
 $\text{alquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{dialquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{amida}_{(\text{C} \leq 12)}$ ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos; ou

R_1 e R_2 sejam considerados juntos e sejam $\text{alcanodiila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenodiila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcanodiila}_{(\text{C} \leq 12)}$ ou $\text{alquenodiila}_{(\text{C} \leq 12)}$;

R_7 , R_8 e R_9 sejam, cada um, de forma independente:
 hidrogênio, hidróxi, halo, amina, hidroxiamina, nitro, ciano, azida ou mercapto; ou

$\text{alquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{dialquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcoxiamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{amida}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilsilila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilsililóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$ ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos; e

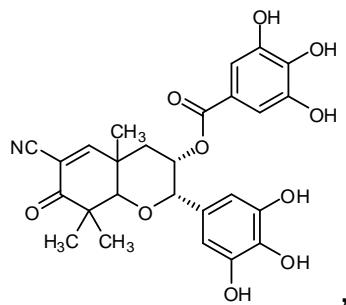
R_{10} seja:

hidrogênio, hidróxi, halo, oxo, amina, hidroxiamina, nitro, imina, ciano, azida, mercapto ou tio; ou

$\text{alquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilideno}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{dialquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcoxiamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$,

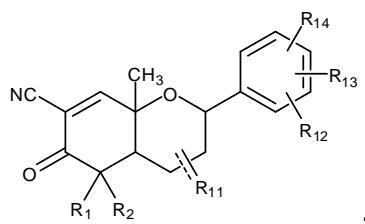
alquinilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroarylalquilamina_(C≤12), alquilsulfonilamina_(C≤12), amida_(C≤12), alquilimina_(C≤12), alquenilimina_(C≤12), alquinilimina_(C≤12), arilimina_(C≤12), aralquilimina_(C≤12), heteroarilimina_(C≤12), heteroarylalquilimina_(C≤12), acilimina_(C≤12), alquiltio_(C≤12), alqueniltio_(C≤12), alquiniltio_(C≤12), ariltio_(C≤12), aralquiltio_(C≤12), heteroariltio_(C≤12), heteroarylalquiltio_(C≤12), aciltio_(C≤12), tioacila_(C≤12), alquilsulfonila_(C≤12), alquenilsulfonila_(C≤12), alquinilsulfonila_(C≤12), arilsulfonila_(C≤12), aralquilsulfonila_(C≤12), heteroarilsulfonila_(C≤12), heteroaralquilsulfonila_(C≤12), alquilamônio_(C≤12), alquilsulfônio_(C≤12), alquilsilila_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são ambos metila. Por exemplo, a descrição prevê:



ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

Em algumas modalidades, o composto é definido pela fórmula:



considerando-se que:

R_1 e R_2 sejam, cada um, de forma independente:
 hidrogênio; ou
 $\text{alquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{dialquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{amida}_{(\text{C} \leq 12)}$ ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos; ou

R_1 e R_2 sejam considerados juntos e sejam $\text{alcanodiila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenodiila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcanodiila}_{(\text{C} \leq 12)}$ ou $\text{alquenodiila}_{(\text{C} \leq 12)}$;

R_{11} seja:

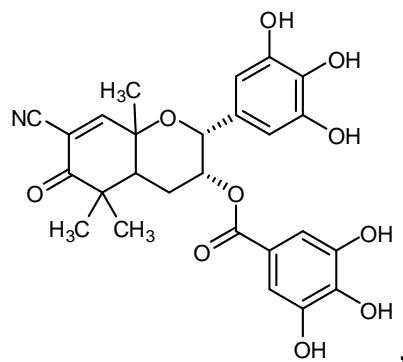
hidrogênio, hidróxi, halo, oxo, amina, hidroxiamina, nitro, imina, ciano, azida, mercapto ou tio; ou

$\text{alquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilideno}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralcóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acilóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{dialquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alcoxiamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilsulfonilamina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{amida}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilimina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenilimina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinilimina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilimina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquilimina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilimina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquilimina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{acilimina}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquiltio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alqueniltio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquiniltio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{ariltio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquiltio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroariltio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquiltio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aciltio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{tioacila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilsulfonila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquenilsulfonila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquinilsulfonila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{arilsulfonila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{aralquilsulfonila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroarilsulfonila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{heteroaralquilsulfonila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilamônio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilsulfônio}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilsilila}_{(\text{C} \leq 12)}$, $\text{alquilsililóxi}_{(\text{C} \leq 12)}$ ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos; e

R_{12} , R_{13} e R_{14} sejam, cada um, de forma independente: hidrogênio, hidróxi, halo, amina, hidroxiamina, nitro, ciano, azida ou mercapto; ou

alquila($C \leq 12$), alquenila($C \leq 12$), alquinila($C \leq 12$), arila($C \leq 12$), aralquila($C \leq 12$), heteroarila($C \leq 12$), heteroaralquila($C \leq 12$), acila($C \leq 12$), alcóxi($C \leq 12$), alquenilóxi($C \leq 12$), alquinilóxi($C \leq 12$), arilóxi($C \leq 12$), aralcóxi($C \leq 12$), heteroarilóxi($C \leq 12$), heteroaralcóxi($C \leq 12$), acilóxi($C \leq 12$), alquilamina($C \leq 12$), dialquilamina($C \leq 12$), alcoxiamina($C \leq 12$), alquenilamina($C \leq 12$), alquinilamina($C \leq 12$), ariamina($C \leq 12$), aralquilamina($C \leq 12$), heteroarilamina($C \leq 12$), heteroaralquilamina($C \leq 12$), amida($C \leq 12$), alquilsilila($C \leq 12$), alquilsililóxi($C \leq 12$) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

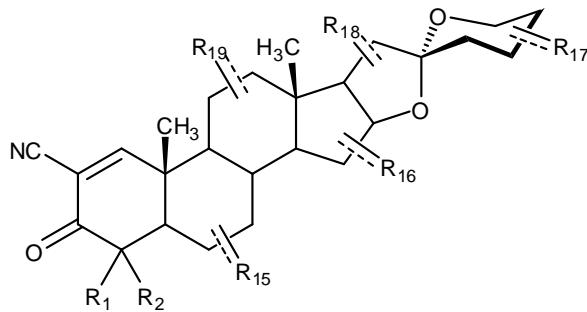
ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são ambos metila. Por exemplo, a descrição prevê:



ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00017] Em algumas modalidades, o esqueleto básico do produto natural apresenta quatro anéis. Em outras modalidades, o esqueleto básico do produto natural apresenta cinco anéis. Em algumas modalidades, o produto natural é o celastrol. Em outras modalidades, o esqueleto básico do produto natural apresenta seis anéis. Em algumas modalidades, o produto natural é a hecogenina, a tigogenina ou a sarsapogenina.

[00018] Em algumas modalidades, o composto é definido pela fórmula:



,

considerando-se que:

R₁ e R₂ sejam, cada um, de forma independente:

hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), amida_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos; ou

R₁ e R₂ sejam considerados juntos e sejam alcanodiila_(C≤12), alquenodiila_(C≤12), alcanodiila_(C≤12) ou alquenodiila_(C≤12); e

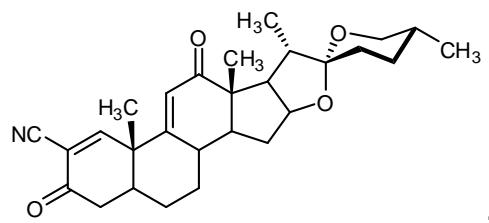
R₁₅, R₁₆ e R₁₇, R₁₈ e R₁₉ sejam, cada um, de forma independente:

hidrogênio, hidróxi, halo, oxo, amina, hidroxiamina, nitro, imina, ciano, azida, mercapto ou tio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alquilideno_(C≤12), alcóxi_(C≤12), alquenilóxi_(C≤12), alquinilóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), alcoxiamina_(C≤12), alquenilamina_(C≤12), alquinilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), alquilsulfonilamina_(C≤12), amida_(C≤12),

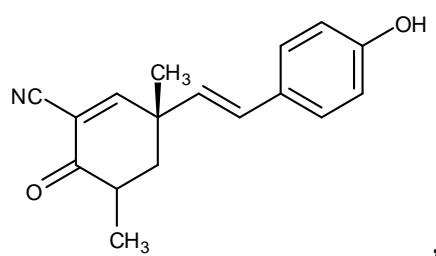
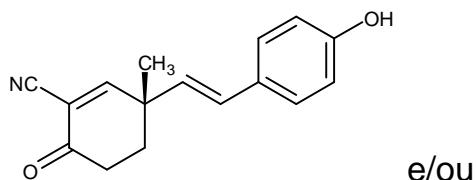
alquilimina_(C≤12), alquenilimina_(C≤12), alquinilimina_(C≤12), arilimina_(C≤12), aralquilimina_(C≤12), heteroarilimina_(C≤12), heteroarylalquilimina_(C≤12), acilimina_(C≤12), alquiltio_(C≤12), alqueniltio_(C≤12), alquiniltio_(C≤12), ariltio_(C≤12), aralquiltio_(C≤12), heteroariltio_(C≤12), heteroarylalquiltio_(C≤12), aciltio_(C≤12), tioacila_(C≤12), alquilsulfonila_(C≤12), alquenilsulfonila_(C≤12), alquinilsulfonila_(C≤12), arilsulfonila_(C≤12), aralquilsulfonila_(C≤12), heteroarilsulfonila_(C≤12), heteroarylalquilsulfonila_(C≤12), alquilamônio_(C≤12), alquilsulfônio_(C≤12), alquilsilila_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são ambos metila. Em algumas modalidades, R₁₇ é metila. Por exemplo, a descrição prevê:



ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

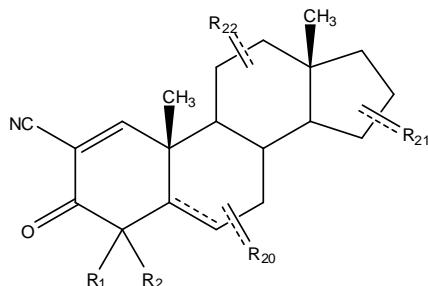
[00019] Em algumas modalidades, a descrição prevê:



ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos

correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00020] Em outro aspecto, a descrição prevê compostos com a fórmula:



,

considerando-se que:

R₁ e R₂ sejam, cada um, de forma independente:
hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), amida_(C≤12), ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos; ou

R₁ e R₂ sejam considerados juntos e sejam alcanodiila_(C≤12), alquenodiila_(C≤12), alcanodiila_(C≤12) ou alquenodiila_(C≤12); e

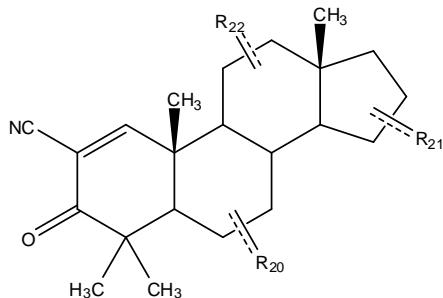
R₂₀, R₂₁ e R₂₂ sejam, cada um, de forma independente:
hidrogênio, hidróxi, halo, oxo, amina, hidroxiamina, nitro, imina, ciano, azida, mercapto ou tio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alquilideno_(C≤12), alcóxi_(C≤12), alquenilóxi_(C≤12), alquinilóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), alcoxiamina_(C≤12), alquenilamina_(C≤12), alquinilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), alquilsulfonilamina_(C≤12), amida_(C≤12),

alquilimina_(C≤12), alquenilimina_(C≤12), alquinilimina_(C≤12), arilimina_(C≤12), aralquilimina_(C≤12), heteroarilimina_(C≤12), heteroaralquilimina_(C≤12), acilimina_(C≤12), alquiltio_(C≤12), alqueniltio_(C≤12), alquiniltio_(C≤12), ariltio_(C≤12), aralquiltio_(C≤12), heteroariltio_(C≤12), heteroaralquiltio_(C≤12), aciltio_(C≤12), tioacila_(C≤12), alquilsulfonila_(C≤12), alquenilsulfonila_(C≤12), alquinilsulfonila_(C≤12), arilsulfonila_(C≤12), aralquilsulfonila_(C≤12), heteroarilsulfonila_(C≤12), heteroaralquilsulfonila_(C≤12), alquilamônio_(C≤12), alquilsulfônio_(C≤12), alquilsilila_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12), ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável. Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são ambos hidrogênio. Em outras modalidades, R₁ e R₂ não são hidrogênio. Em algumas outras modalidades, R₁ e R₂ são ambos metila.

[00021] Em algumas modalidades, o composto é definido como:



,

considerando-se que R₂₀, R₂₁ e R₂₂ sejam, cada um, de forma independente:

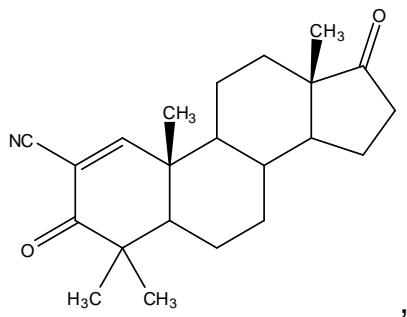
hidrogênio, hidróxi, halo, oxo, amina, hidroxiamina, nitro, imina, ciano, azida, mercapto ou tio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alquilideno_(C≤12), alcóxi_(C≤12), alquenilóxi_(C≤12), alquinilóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), alcoxiamina_(C≤12), alquenilamina_(C≤12),

alquinilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroarylalquilamina_(C≤12), alquilsulfonilamina_(C≤12), amida_(C≤12), alquilimina_(C≤12), alquenilimina_(C≤12), alquinilimina_(C≤12), arilimina_(C≤12), aralquilimina_(C≤12), heteroarilimina_(C≤12), heteroarylalquilimina_(C≤12), acilimina_(C≤12), alquiltio_(C≤12), alqueniltio_(C≤12), alquiniltio_(C≤12), ariltio_(C≤12), aralquiltio_(C≤12), heteroariltio_(C≤12), heteroarylalquiltio_(C≤12), aciltio_(C≤12), tioacila_(C≤12), alquilsulfonila_(C≤12), alquenilsulfonila_(C≤12), alquinilsulfonila_(C≤12), arilsulfonila_(C≤12), aralquilsulfonila_(C≤12), heteroarilsulfonila_(C≤12), heteroaralquilsulfonila_(C≤12), alquilamônio_(C≤12), alquilsulfônio_(C≤12), alquilsilila_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

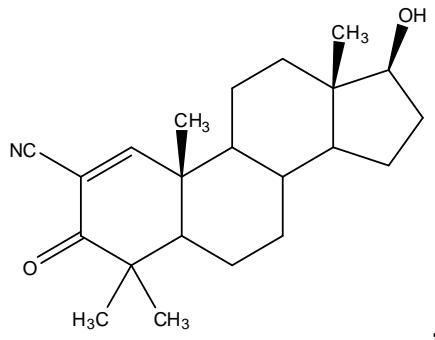
ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável.

[00022] Por exemplo, a descrição prevê:



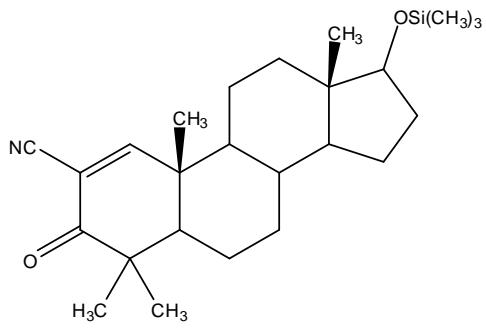
ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00023] Por exemplo, a descrição prevê:



ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

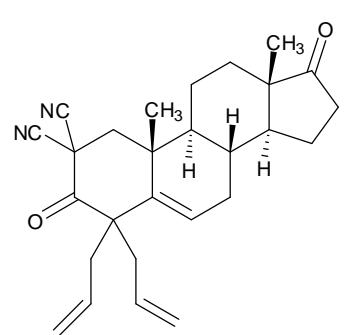
[00024] Por exemplo, a descrição prevê:



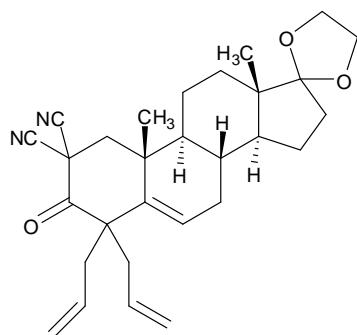
,

ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

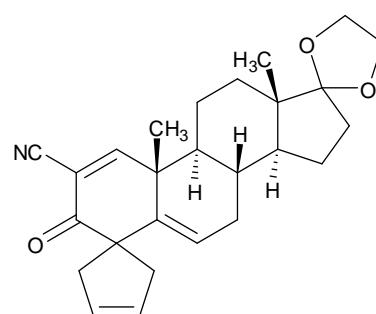
[00025] Em algumas modalidades, a descrição prevê compostos selecionados do grupo constituído por:



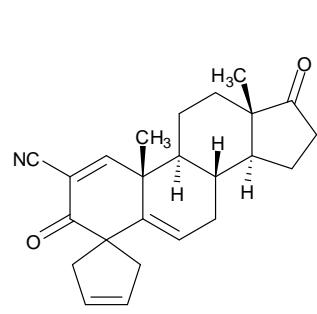
,



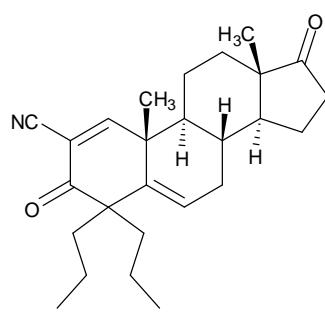
,



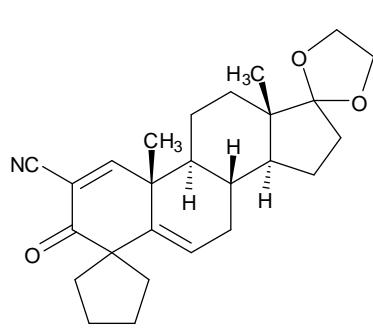
,



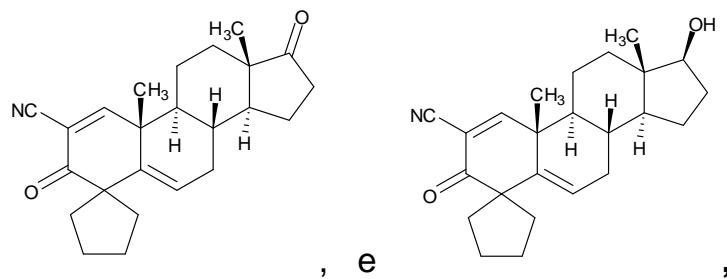
,



,

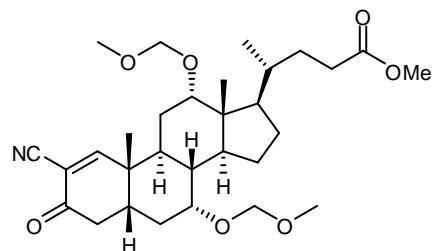


,



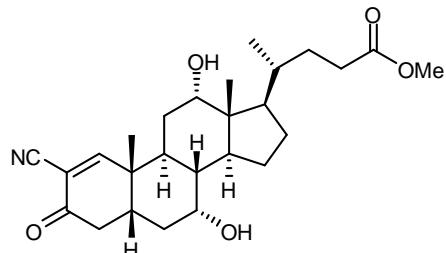
ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00026] Em algumas variações, a descrição prevê:



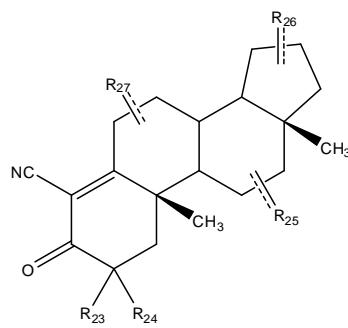
ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00027] Em algumas variações, a descrição prevê:



ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00028] Em outro aspecto, a descrição prevê compostos com a fórmula:



considerando-se que:

R_{23} e R_{24} sejam, cada um, de forma independente:

ou hidrogênio, alquila_(C≤8) ou alquila_(C≤8) substituída; ou

R_{23} e R_{24} sejam considerados juntos e sejam alcanodi-

la_(C≤12), alquenodiila_(C≤12), alcanodiila_(C≤12) ou alquenodiila_(C≤12);

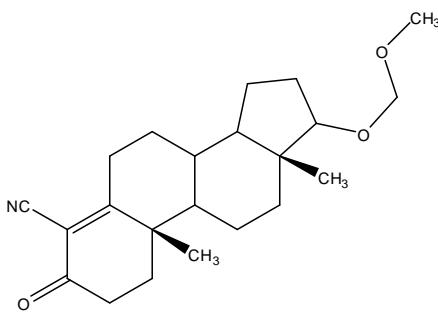
R_{25} , R_{26} e R_{27} sejam, cada um, de forma independente:

hidrogênio, hidróxi, halo, oxo, amina, hidroxiamina, nitro, imina, ciano, azida, mercapto ou tio; ou

alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), acila_(C≤12), alquilideno_(C≤12), alcóxi_(C≤12), alquenilóxi_(C≤12), alquinilóxi_(C≤12), arilóxi_(C≤12), aralcóxi_(C≤12), heteroarilóxi_(C≤12), heteroaralcóxi_(C≤12), acilóxi_(C≤12), alquilamina_(C≤12), dialquilamina_(C≤12), alcoxiamina_(C≤12), alquenilamina_(C≤12), alquinilamina_(C≤12), arilamina_(C≤12), aralquilamina_(C≤12), heteroarilamina_(C≤12), heteroaralquilamina_(C≤12), alquilsulfonilamina_(C≤12), amida_(C≤12), alquilimina_(C≤12), alquenilimina_(C≤12), alquinilimina_(C≤12), arilimina_(C≤12), aralquilimina_(C≤12), heteroarilimina_(C≤12), heteroaralquilimina_(C≤12), acilimina_(C≤12), alquiltio_(C≤12), alqueniltio_(C≤12), alquiniltio_(C≤12), ariltio_(C≤12), aralquiltio_(C≤12), heteroariltio_(C≤12), heteroaralquiltio_(C≤12), aciltio_(C≤12), tioacila_(C≤12), alquilsulfonila_(C≤12), alquenilsulfonila_(C≤12), alquinilsulfonila_(C≤12), arilsulfonila_(C≤12), aralquilsulfonila_(C≤12), heteroarilsulfonila_(C≤12), heteroaralquilsulfonila_(C≤12), alquilamônio_(C≤12), alquilsulfônio_(C≤12), alquilsilila_(C≤12), alquilsililóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

ou os respectivos sais, ésteres, hidratos, solvatos, tautômeros, acetais, cetais, precursores de substância ativa ou isômeros ópticos, de uso farmacêutico aceitável.

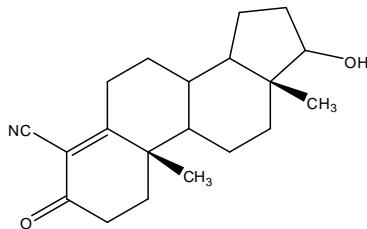
[00029] Por exemplo, a descrição prevê:



,

ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00030] Por exemplo, a descrição prevê:



,

ou sais, hidratos, solvatos, tautômeros ou isômeros ópticos correspondentes, de uso farmacêutico aceitável.

[00031] Em algumas modalidades, esta descrição prevê compostos selecionados do grupo constituído por:

(S)-3-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-4,4-dimetil-3,5-dioxohepta-1,6-dienil)-3,5,5-trimetil-6-oxociclo-hex-1-enocarbonitrila,

(S)-3-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-5,5-dimetóxi-4,4-dimetil-3-oxohepta-1,6-dienil)-3,5,5-trimetil-6-oxociclo-hex-1-enocarbonitrila,

(S)-3-((*E*)-4-(2-(4-hidróxi-3-metoxiestiril)-1,3-dioxolan-2-il)-4-metil-3-oxopent-1-enil)-3,5,5-trimetil-6-oxociclo-hex-1-enocarbonitrila,

(S)-3-((*E*)-4-(2-(4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-3-metoxiestiril)-1,3-dioxolan-2-il)-4-metil-3-oxopent-1-enil)-3,5,5-trimetil-6-oxociclo-hex-1-enocarbonitrila,

(S,*E*)-3-(4-hidroxiestiril)-3,5,5-trimetil-6-oxociclo-hex-1-enocarbonitrila,

3,4,5-trihidroxibenzoato de (2*S*,3*S*)-6-ciano-4*a*,8,8-trimetil-

7-oxo-2-(3,4,5-trihidroxifenil)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-2*H*-cromen-3-ila, e

3,4,5-trihidroxibenzoato de (2*R,3R*)-7-ciano-5,5,8a-trimetil-6-oxo-2-(3,4,5-trihidroxifenil)-3,4,4a,5,6,8a-hexahidro-2*H*-cromen-3-ila.

[00032] Em algumas modalidades, esta descrição prevê compostos selecionados do grupo constituído por:

(*S,E*)-3-(4-hidroxiestiril)-3-metil-6-oxociclo-hex-1-enocarbonitrila, e

(3*S*)-3-(4-hidroxiestiril)-3,5-dimetil-6-oxociclo-hex-1-enocarbonitrila.

[00033] Em algumas modalidades, esta descrição prevê compostos selecionados do grupo constituído por:

(10*S,13S*)-4,4,10,13-tetrametil-3,17-dioxo-4,5,6,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-tetradeca-hidro-3*H*-ciclopenta[a]fenantreno-2-carbonitrila,

(10*S,13S,17S*)-17-hidróxi-4,4,10,13-tetrametil-3-oxo-4,5,6,7,8, 9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradeca-hidro-3*H*-ciclopenta[a]fenantreno-2-carbonitrila, e

(10*S,13S*)-4,4,10,13-tetrametil-3-oxo-17-(trimetilsililóxi)-4,5,6,7,8, 9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradeca-hidro-3*H*-ciclopenta[a]fenantreno-2-carbonitrila.

[00034] Em algumas modalidades, esta descrição prevê compostos selecionados do grupo constituído por:

(10*S,13R*)-17-(metoximetóxi)-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-tetradeca-hidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantreno-4-carbonitrila, e

(10*S,13R*)-17-hidróxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-tetradeca-hidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantreno-4-carbonitrila.

[00035] Em algumas modalidades, os compostos desta descrição

encontram-se na forma de sais de uso farmacêutico aceitável. Em outras modalidades, os compostos desta descrição não se encontram na forma de sais de uso farmacêutico aceitável.

[00036] Em algumas modalidades, os compostos desta descrição são ésteres com as fórmulas descritas acima. O éster pode resultar, por exemplo, da reação de condensação entre um grupo hidróxi da fórmula e o grupo ácido carboxílico da biotina.

[00037] Em algumas modalidades, os compostos desta descrição estão presentes na forma de misturas de estereoisômeros. Em outras modalidades, os compostos desta descrição estão presentes na forma de estereoisômeros avulsos.

[00038] Em algumas modalidades os compostos desta descrição podem ser usados como inibidores da produção de óxido nítrico (NO) induzida pela IFN γ nos macrófagos, por exemplo, com valor de IC_{50} menor do que 0,2 μ M.

[00039] Outros aspectos gerais desta descrição contemplam uma composição farmacêutica contendo como princípio ativo um composto desta descrição e um veículo de uso farmacêutico aceitável. A composição farmacêutica pode ser adaptada para administração por uma via selecionada do grupo constituído das vias oral, intra-adiposa, intra-arterial, intra-articular, intracranial, intradérmica, intralesional, intra-muscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intra-pleural, intraprostática, intrarretal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítreo, lipossomal, local, mucosal, oral, parenteral, retal, subconjuntival, subcutânea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, em creme, em composições lipídicas, via cateter, via lavagem, via infusão contínua, via infusão, via inalação, via injeção, via fornecimento local, via perfusão localizada, diretamente nas células-alvo, ou qualquer combinação destas. Em algumas modalidades específicas, a composição

ção pode ser formulada para administração oral. Em algumas modalidades específicas, a composição é formulada em cápsula rígida ou macia, comprimido, xarope, suspensão, pastilha ou elixir. Em algumas modalidades, a cápsula macia é uma cápsula de gelatina. Determinadas composições podem compreender um revestimento de proteção como, por exemplo, as composições formuladas para administração oral. Determinadas composições compreendem ainda um agente que retarda a absorção como, por exemplo, as composições formuladas para administração oral. Determinadas composições podem também compreender um agente que melhora a solubilidade ou dispersibilidade como, por exemplo, as composições formuladas para administração oral. Determinadas composições podem conter um composto desta descrição, considerando-se que o composto esteja na forma de uma dispersão lipossômica, emulsão de óleo em água ou emulsão de água em óleo.

[00040] Outro aspecto geral desta invenção contempla um método terapêutico envolvendo a administração em um indivíduo de um composto farmaceuticamente eficaz desta invenção. O indivíduo pode, por exemplo, ser um humano. Esses e outros métodos desta invenção podem também incluir a identificação de um indivíduo que necessite de tratamento.

[00041] Outro método desta invenção contempla um método de tratamento de câncer em um indivíduo, envolvendo a administração ao indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta invenção. O câncer pode ser qualquer tipo de câncer, incluindo carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiplo ou seminoma. Outros tipos de câncer incluem câncer de bexiga, sangue, ossos, mama, sistema nervoso central, cólon, endométrio, esôfago, trato genitourinário, cabeça, laringe, fígado, pulmões, pescoço, ovário, pâncreas, próstata, baço, intestino

delgado, intestino grosso, estômago ou testículo. Nesse ou em outros métodos, o indivíduo pode ser um primata. Esse e outros métodos desta invenção podem também incluir a identificação de um indivíduo que necessite de tratamento. O indivíduo pode ter um histórico familiar ou individual de câncer. Em determinadas modalidades, o indivíduo apresenta sintomas de câncer. Os compostos da invenção podem ser administrados *por* qualquer método descrito neste documento, inclusive administração local. Em determinadas modalidades, o composto é administrado por injeção intratumoral direta ou injeção na vasculatura tumoral. Em algumas modalidades, a administração do composto pode ser sistêmica. Os compostos podem ser administrados por via intravenosa, intra-arterial, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea ou oral, em determinadas modalidades.

[00042] Em determinadas modalidades relativas a métodos de tratamento de câncer em um indivíduo, que compreendem a administração ao indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição, a quantidade farmaceuticamente eficaz é de 0,1 – 1000 mg/kg. Em determinadas modalidades, a quantidade farmaceuticamente eficaz é administrada em uma dose única diária. Em algumas modalidades, a quantidade farmaceuticamente eficaz é administrada em duas ou mais doses diárias. O composto pode ser administrado por contato com a célula tumoral durante a purga *ex vivo*, por exemplo. O método de tratamento pode compreender uma ou mais das seguintes opções: a) indução de citotoxicidade em uma célula tumoral; b) morte de uma célula tumoral; c) indução de apoptose em uma célula tumoral; d) indução de diferenciação em uma célula tumoral; ou e) inibição do crescimento de uma célula tumoral. A célula tumoral pode ser qualquer tipo de célula tumoral como, por exemplo, uma célula de leucemia. Outros tipos de células incluem, por exemplo, células de câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer

cer de cólon, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer de pâncreas, câncer de estômago, câncer de testículo, câncer cerebral, câncer de ovário, câncer linfático, câncer de pele, câncer cerebral, câncer ósseo, câncer de tecidos moles.

[00043] Um tratamento com terapia combinada também é contemplado nesta descrição. Por exemplo, em relação a métodos de tratamento de câncer em um indivíduo, incluindo a administração ao indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição, o método pode incluir também um tratamento selecionado do grupo constituído pela administração de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um segundo medicamento, radioterapia, terapia gênica e cirurgia. Esses métodos podem, além disso, incluir (1) contato da célula tumoral com o composto antes do contato da célula tumoral com o segundo medicamento, (2) contato da célula tumoral com o segundo medicamento antes do contato da célula tumoral com o composto, ou (3) contato da célula tumoral com o composto e com o segundo medicamento ao mesmo tempo. O segundo medicamento pode ser, em determinadas modalidades, um agente antibiótico, anti-inflamatório, antineoplásico, antiproliferativo, antiviral, imunomodulatório ou imunossupressor. O segundo medicamento pode ser um agente alquilante, um modulador de receptores de andrógenos, um disruptor do citoesqueleto, um modulador de receptores de estrógenos, um inibidor da histona desacetilase, inibidor da HGM-CoA reductase, inibidor da prenil transferase, modulador de receptores de retinoides, inibidor da topoisomerase ou inibidor da tirosina quinase. Em algumas modalidades, o segundo medicamento é 5-azacitidina, 5-fluorouracila, ácido 9-cis-retinoico, actinomicina D, alitretinoína, ácido all-transretinoico, anamicina, axitinibe, belinostat, bevacizumabe, bexaroteno, bosutinibe, busulfan, capecitabina, carboplatina, carmustina, CD437, cediranibe, cetuximabe, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, dacar-

bazina, dasatinibe, daunorubicina, decitabina, docetaxel, dolastatina-10, doxifluridina, doxorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, erlotinibe, etoposida, etoposida, gefitinibe, gemcitabina, gemtuzumabe, ozogamicina, hexametilmelamina, idarrubicina, ifosfamida, imatinibe, irinotecan, isotretinoína, ixabepilona, lapatinibe, LBH589, lomustina, mecloretamina, melfalan, mercaptoperina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, MS-275, neratinibe, nilotinibe, nitrosouréa, oxaliplatina, paclitaxel, plicamicina, procarbazina, semaxanibe, semustina, butirato de sódio, fenilacetato de sódio, estreptozotocina, ácido suberoilanilida hidroxâmico, sunitinibe, tamoxifeno, teniposida, tiotepa, tioguanina, topotecan, TRAIL, trastuzumabe, tretinoína, tricostatina A, ácido valproico, valrubicina, vandetanibe, vinblastina, vincristina, vindesina, ou vinorelbina.

[00044] Também são contemplados métodos para tratamento ou prevenção de uma doença com componente inflamatório em um indivíduo, compreendendo a administração a esse indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição. A doença pode ser, por exemplo, lúpus ou artrite reumatoide. A doença pode ser uma doença inflamatória do intestino, como doença de Crohn ou colite ulcerosa. A doença com componente inflamatório pode ser uma doença cardiovascular. A doença com componente inflamatório pode ser diabetes, incluindo diabetes tipo 1 e tipo 2. Os compostos desta descrição também podem ser usados para tratar as complicações associadas ao diabetes. Essas complicações são bem conhecidas no meio e incluem, por exemplo, obesidade, hipertensão, aterosclerose, doença coronariana, AVC, doença vascular periférica, hipertensão, nefropatia, neuropatia, mionecrose, retinopatia e síndrome metabólica (síndrome X). A doença com componente inflamatório pode ser uma doença de pele, como psoríase, acne, ou dermatite atópica. A administração de um dos compostos desta descrição em métodos de tratamento para essas doenças de pele pode ser, por exem-

plo, tópica ou oral.

[00045] A doença com componente inflamatório pode ser a síndrome metabólica (síndrome X). Um paciente com essa síndrome caracteriza-se pela apresentação de três ou mais sintomas selecionados de um grupo de cinco sintomas: (1) obesidade abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) baixo colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL); (4) pressão arterial alta; e (5) altos níveis de glicose em jejum, que podem estar dentro dos intervalos característicos do diabetes Tipo 2, caso o paciente sejam também diabético. Cada um desses sintomas é definido em Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670, incorporado a este documento na forma de referência. Os pacientes com síndrome metabólica, independentemente de terem ou não desenvolvido diabetes mellitus observável, apresentam risco mais alto de desenvolvimento das complicações macrovasculares e microvasculares listadas no documento acima, que ocorrem com pacientes com diabetes Tipo 2, incluindo aterosclerose e doença coronária.

[00046] Outro método geral desta invenção compreende um método de tratamento ou prevenção de doença cardiovascular em um indivíduo, envolvendo a administração ao indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição. A doença cardiovascular pode ser, por exemplo, aterosclerose, cardiomiopatia, doença cardíaca congênita, insuficiência cardíaca congestiva, miocardite, doença cardíaca reumática, valvopatia, doença arterial coronária, endocardite ou infarto do miocárdio. A terapia combinada também é contemplada para esses métodos. Por exemplo, esses métodos podem compreender também a administração de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um segundo medicamento. O segun-

do medicamento pode ser, por exemplo, um agente redutor de colesterol, um anti-hiperlipidêmico, um bloqueador de canal de cálcio, um anti-hipertensivo ou um inibidor da HMG-CoA redutase. Outros exemplos de segundos medicamentos incluem, entre outros, anlodipina, aspirina, ezetimibe, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina ou nitrendipina. Exemplos adicionais de segundos medicamentos incluem, entre outros, atenolol, bucindolol, carvedilol, clonidina, doxazosina, indoramina, labetalol, metildopa, metoprolol, nadolol, oxprenolol, fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosina, propranolol, terazosina, timolol e tolazolina. O segundo medicamento pode ser, por exemplo, uma estatina, como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina ou simvastatina.

[00047] Também são contemplados métodos para tratamento ou prevenção de uma doença neurodegenerativa em um indivíduo, compreendendo a administração a esse indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição. A doença neurodegenerativa pode ser, por exemplo, selecionada do grupo constituído por doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla (MS), doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica. Em modalidades específicas, a doença neurodegenerativa é a doença de Alzheimer. Em determinadas modalidades, a doença neurodegenerativa é a MS, incluindo progressiva primária, remitente-recorrente, progressiva secundária ou progressiva recorrente. O indivíduo pode ser, por exemplo, um primata. O indivíduo pode ser um ser humano.

[00048] Em modalidades específicas dos métodos de tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas em um indivíduo, envolvendo a administração ao indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição, o tratamento suprime a desmielinização de neurônios no cérebro ou na medula espi-

nhal do indivíduo. Em algumas modalidades, o tratamento suprime a desmielinização inflamatória. Em algumas modalidades, o tratamento suprime a transecção dos axônios de neurônios no cérebro ou medula espinhal do indivíduo. Em algumas modalidades, o tratamento suprime a transecção de neuritos no cérebro ou medula espinhal do indivíduo. Em algumas modalidades, o tratamento suprime a apoptose neuronal no cérebro ou medula espinhal do indivíduo. Em algumas modalidades, o tratamento estimula a remielinização dos axônios de neurônios no cérebro ou medula espinhal do indivíduo. Em algumas modalidades, o tratamento recupera as funções perdidas após um ataque de MS. Em algumas modalidades, o tratamento previne um novo ataque de MS. Em algumas modalidades, o tratamento previne incapacidades resultantes de um ataque de MS.

[00049] Um aspecto geral desta descrição contempla um método de tratamento ou prevenção em um indivíduo de uma doença caracterizada pela expressão excessiva dos genes da iNOS, envolvendo a administração ao indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição.

[00050] Outro aspecto geral desta descrição contempla um método de inibição da produção de óxido nítrico induzida pela IFN γ nas células de um indivíduo, envolvendo a administração ao indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição.

[00051] Outro aspecto geral desta invenção contempla um método de tratamento ou prevenção em um indivíduo de uma doença caracterizada pela expressão excessiva dos genes da COX-2, envolvendo a administração ao indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição.

[00052] Também são contemplados métodos para tratamento de doença renal (RKD) em um indivíduo, envolvendo a administração a

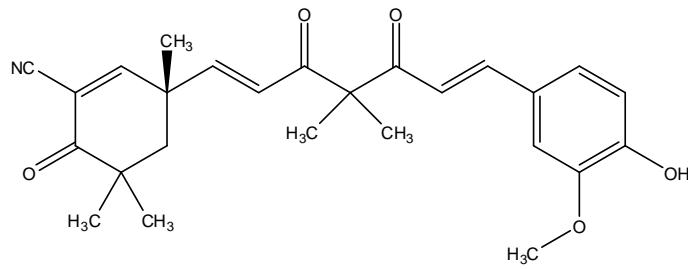
esse indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição. Ver o Pedido de Patente 12/352.473 dos Estados Unidos, integralmente incorporado a este documento como referência. A doença renal pode resultar, por exemplo, de uma agressão tóxica. A agressão tóxica pode resultar, por exemplo, de um agente para exames de imagem ou um medicamento. O medicamento pode ser, por exemplo, um agente quimioterapêutico. A doença renal pode resultar de lesões de isquemia/reperfusão, em algumas modalidades. Em determinadas modalidades, a doença renal resulta de diabetes e hipertensão. A doença renal pode resultar de uma doença autoimune. A doença renal pode ser definida como doença renal crônica, ou doença renal aguda.

[00053] Em alguns dos métodos para tratamento de doença renal (RKD) em um indivíduo, envolvendo a administração a esse indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição, o indivíduo deve ter sido submetido ou estar sendo submetido a diálise. Em algumas modalidades, o indivíduo já foi submetido ou é candidato a um transplante de rins. O indivíduo pode ser um primata. O primata pode ser um humano. O indivíduo deste ou de qualquer outro método pode ser, por exemplo, uma vaca, um cavalo, um cão, um gato, um porco, um camundongo, um rato ou um porquinho-da-índia.

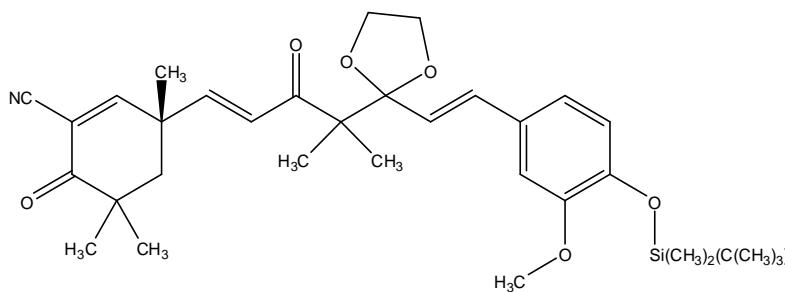
[00054] Esta descrição também contempla um método para melhoria da taxa de filtração glomerular ou de depuração de creatinina em um indivíduo, envolvendo a administração a esse indivíduo de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um dos compostos desta descrição.

[00055] Também são contemplados métodos de síntese dos compostos desta descrição. Por exemplo, algumas modalidades contemplam um método de produção de um primeiro composto, consideran-

do-se que o primeiro composto seja:



incluso a reação com ácido do composto correspondente à seguinte fórmula:



[00056] Esta descrição também contempla kits contendo: um dos compostos desta descrição; e instruções que compreendem uma ou mais formas de informação selecionadas do grupo constituído pela indicação de um estado patológico para o qual o composto deve ser administrado, informações de armazenagem do composto, informações de dosagem e instruções para administração do composto. O kit pode incluir um dos compostos desta descrição na forma de múltiplas doses.

[00057] Em algumas modalidades, os compostos desta descrição podem ser usados na prevenção e tratamento de doenças e distúrbios cuja patologia envolve estresse oxidativo, inflamação e desregulação das vias de sinalização inflamatória. Em algumas modalidades, os compostos da invenção podem ser usados para o tratamento de doenças e distúrbios caracterizados pela expressão excessiva da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), ciclo-oxigenase induzível (COX-2), ou de ambas, em tecidos afetados; altos níveis de produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) ou espécies reativas de nitrogênio (RNS),

como superóxido, peróxido de hidrogênio, óxido nítrico ou peroxinitrito; ou produção excessiva de citocinas inflamatórias ou outras proteínas relacionadas ao processo inflamatório, como TNF α , IL-6, IL-1, IL-8, ICAM-1, VCAM-1 e VEGF. Essas doenças e distúrbios, em algumas modalidades, podem envolver a proliferação indesejada de determinadas células, como no caso do câncer (*por exemplo*, tumores sólidos, leucemias, mielomas, linfomas e outros tipos de câncer), fibrose associada à insuficiência de órgãos, ou cicatrização excessiva. Outros distúrbios incluem (mas não estão limitados a) doenças autoimunes como lúpus, artrite reumatoide, diabetes juvenil, esclerose múltipla, psoríase e doença de Crohn; doenças cardiovasculares, como aterosclerose, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, síndrome coronariana aguda, reestenose após cirurgia vascular, hipertensão e vasculite; doenças neurodegenerativas ou neuromusculares como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, ELA e distrofia muscular; distúrbios neurológicos como epilepsia e distonia; quadros neuropsiquiátricos como depressão grave, transtorno bipolar, transtorno do estresse pós-traumático, esquizofrenia, anorexia nervosa, TDAH e transtornos do espectro autista; doenças da retina, como degeneração macular, retinopatia diabética, glaucoma e retinite; síndromes dolorosas agudas e crônicas, incluindo dores inflamatórias e neuropáticas; perda auditiva e zunido; diabetes e complicações do diabetes, incluindo síndrome metabólica, nefropatia diabética, neuropatia diabética e úlceras diabéticas; doenças respiratórias como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome do desconforto respiratório agudo, e fibrose cística; doenças inflamatórias do intestino; osteoporose, osteoartrite e outros quadros degenerativos dos ossos e cartilagens; insuficiência aguda ou crônica de órgãos, incluindo insuficiência renal, insuficiência hepática (incluindo cirrose e hepatite) e pancreatite; lesões de isquemia-reperfusão associadas a AVC trombótico ou hemor-

rágico, hemorragia subaracnoide, vasoespasmo cerebral, infarto do miocárdio, choque ou trauma; complicações de transplantes de órgãos ou tecidos, incluindo fracasso ou rejeição aguda ou crônica de transplantes, e doença do enxerto-contra-hospedeiro; doenças de pele, incluindo dermatite atópica e acne; sepse e choque séptico; inflamação excessiva associada a infecções, incluindo inflamação respiratória associada à gripe ou outras infecções do trato respiratório superior; mucosite associada com tratamento para câncer, incluindo radioterapia ou quimioterapia; e queimaduras graves.

[00058] Outros objetos, características e vantagens desta descrição serão evidenciados pela descrição detalhada a seguir. Deve-se observar, entretanto, que a descrição detalhada, e quaisquer exemplos específicos e imagens fornecidas, embora se refiram a modalidades específicas da invenção, são apenas ilustrativos, já que diversas alterações e modificações possíveis dentro do propósito e do escopo da invenção serão vislumbradas pelos especialistas a partir desta descrição detalhada. Observe que a atribuição de um composto a uma fórmula genérica específica não significa que o mesmo composto não possa ser atribuído à outra fórmula genérica.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00059] As seguintes imagens fazem parte do presente relatório e foram incluídas para demonstrar determinados aspectos desta descrição. Para facilitar a compreensão da invenção, deve-se usar como referência uma destas imagens, junto com a descrição detalhada das modalidades específicas apresentadas neste documento.

[00060] **As figuras 1-16 e 20-24. Inibição da produção de NO.** Macrófagos RAW264.7 foram pré-tratados com DMSO ou medicamentos em diferentes concentrações (μ M) por 2 horas, e depois tratados com IFNy por 24 horas. A concentração de NO no meio foi determinada com um reagente de Griess; a viabilidade das células foi determi-

nada com o reagente WST-1.

[00061] **As figuras 17-18. Supressão da indução de mRNA da iNOS.** Macrófagos RAW264.7 de camundongos foram pré-tratados por 2 horas com compostos nas concentrações indicadas, e depois estimulados com IFN a 10 ng/ml γ por mais 2 horas. Os níveis de mRNA da iNOS foram quantificados por qPCR e são mostrados em comparação à amostra estimulada com IFN γ e tratada com veículo, normalizada para um valor de 1. Os valores representam as médias de reações de PCR duplicadas, cada uma usando poços triplos.

[00062] **A figura 19. Western Blot da iNOS em macrófagos RAW264.7 de camundongos.** As células RAW264.7 foram pré-tratadas por 2 horas com os compostos indicados, e depois estimuladas com IFN γ a 10 ng/ml por mais 24 horas. Os níveis da proteína iNOS foram avaliados por teste de "immunoblotting". A actina foi usada como controle de carregamento.

DESCRÍÇÃO DAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[00063] Esta descrição descreve, por exemplo, novos compostos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, bem como os métodos de produção e os métodos de uso correspondentes, inclusive para o tratamento e/ou prevenção de doenças.

I. Definições

[00064] "Esqueleto básico" é definido como: (1) os átomos e ligações σ que formam a estrutura básica de suporte de cada dupla de anéis de um composto orgânico, *por exemplo*, um produto natural ou não natural, que se encontram à maior distância possível um do outro quando o produto natural é desenhado na forma de uma fórmula estrutural bidimensional, considerando-se que os dois anéis estejam interconectados por pelo menos uma estrutura básica totalmente constituída por ligações carbono-carbono (*por exemplo*, simples, duplas, aromáticas, não aromáticas); e (2) os átomos e ligações σ de qualquer

uma das estruturas básicas de suporte responsáveis pela conexão dos dois anéis definidos em (1).

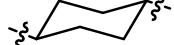
[00065] Conforme usado neste documento, "hidrogênio" significa -H; "hidróxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "halo" significa, de forma independente, -F, -Cl, -Br ou -I; "amina" significa -NH₂ (ver abaixo as definições dos grupos que contêm o termo amina, *por exemplo*, alquilamina); "hidroxiamina" significa -NHOH; "nitro" significa -NO₂; imina significa =NH (ver abaixo as definições dos grupos que contêm o termo imina, *por exemplo*, alquilmina); "ciano" significa -CN; "azida" significa -N₃; "mercapto" significa -SH; "tio" significa =S; "sulfonamida" significa -NHS(O)₂- (ver abaixo as definições dos grupos que contêm o termo sulfonamida, *por exemplo*, alquilsulfonamida); "sulfonila" significa -S(O)₂- (ver abaixo as definições dos grupos que contêm o termo sulfonila, *por exemplo*, alquilsulfonila); e "silila" significa -SiH₃ (ver abaixo as definições dos grupos que contêm o termo silila, *por exemplo*, alquilsilila).

[00066] Para os grupos abaixo, as informações entre parênteses servem como definições mais detalhadas, na forma a seguir: "(C_n)" define o número exato (n) de átomos de carbono no grupo. "(C_{≤n})" define o número máximo (n) de átomos de carbono que pode haver no grupo, com o número mínimo de átomos de carbono sendo pelo menos um, mas sempre o menor possível para o grupo em questão. *Por exemplo*, sabe-se que o número mínimo de átomos de carbono no grupo "alquenila_(C≤8)" é 2. Por exemplo, "alcóxi_(C≤10)" identifica os grupos alcóxi que apresentam de 1 a 10 átomos de carbono (*por exemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, ou qualquer intervalo derivado desses números (*por exemplo*, 3-10 átomos de carbono)). (C_n-n') define o número mínimo (n) e o número máximo (n') de átomos de carbono em um grupo. Sendo assim, "alquila_(C2-10)" identifica os grupos alquila que apresentam de 2 a 10 átomos de carbono (*por exemplo*, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9 ou 10, ou qualquer intervalo derivado desses números (*por exemplo, 3-10 átomos de carbono*)).

[00067] O termo "alquila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo monovalente não aromático com um átomo de carbono saturado como ponto de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; nenhuma ligação carbono-carbono dupla ou tripla; e somente átomos de carbono ou hidrogênio. Os grupos $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Pr), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*iso*-Pr), $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (ciclopropila), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*sec*-butila), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*iso*-butila), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*tert*-butila), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*neo*-pentila), ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-hexilmetila são alguns exemplos de grupos alquila. O termo "alquila substituída" refere-se a um grupo monovalente não aromático com um átomo de carbono saturado como ponto de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; nenhuma ligação carbono-carbono dupla ou tripla; e pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S. Seguem alguns exemplos de grupos alquila substituída: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ e $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

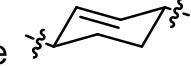
[00068] O termo "alcanodiila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo bivalente não aromático, com o grupo alcanodiila apresentando duas ligações σ ; tendo um ou dois átomos de carbono saturado como ponto(s) de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; nenhuma ligação carbono-carbono dupla ou tripla; e somente átomos de carbono ou hidrogênio. Os grupos $-\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e  são alguns exemplos de grupos alcanodiila. O termo "alcanodiila substituída" refere-se a um grupo monovalente não aromático, com o grupo alcanodiila apresentando duas ligações σ ; com um ou dois átomos de carbono saturado como ponto(s) de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; nenhuma ligação carbono-carbono dupla ou tripla; e pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S. Seguem alguns exemplos de grupos alcanodiila substituída: $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-$.

[00069] O termo "alquenila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono não aromático como ponto de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; pelo menos uma ligação carbono-carbono dupla não aromática; nenhuma ligação carbono-carbono tripla; e somente átomos de carbono ou hidrogênio. Alguns exemplos do grupo alquenila incluem: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinila), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (alila), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$. O termo "alquenila substituída" refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono não aromático como ponto de ligação; pelo menos uma ligação carbono-carbono dupla não aromática; nenhuma ligação carbono-carbono tripla; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; e pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S. Os grupos $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ e $-\text{CH}=\text{CHBr}$ são alguns exemplos de grupos alquenila substituída.

[00070] O termo "alcanodiila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo bivalente não aromático, com o grupo alcanodiila apresentando duas ligações σ ; tendo dois átomos de carbono saturado como pontos de ligação; uma estrutura linear ou ra-

mificada, ciclo, cíclica ou acíclica; nenhuma ligação carbono-carbono dupla ou tripla; e somente átomos de carbono ou hidrogênio. Os grupos

-CH=CH-, -CH=C(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH₂- e  são alguns exemplos de grupos alquenodiila. O termo "alquenodiila substituída" refere-se a um grupo bivalente não aromático, com o grupo alquenodiila interligado por duas ligações σ , com dois átomos de carbono como pontos de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; pelo menos uma ligação carbono-carbono dupla não aromática; nenhuma ligação carbono-carbono tripla; e pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S. Os grupos a seguir são alguns exemplos de grupos alquenodiila substituída: -CF=CH-, -C(OH)=CH- e -CH₂CH=C(Cl)-.

[00071] O termo "alquinila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono não aromático como ponto de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; pelo menos uma ligação carbono-carbono tripla; e somente átomos de carbono ou hidrogênio. Os grupos -C≡CH, -C≡CCH₃, -C≡CC₆H₅ e -CH₂C≡CCH₃ são alguns exemplos de grupos alquinila. O termo "alquinila substituída" refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono não aromático como ponto de ligação e pelo menos uma ligação carbono-carbono tripla; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; e pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S. O grupo -C≡CSi(CH₃)₃ é um exemplo de grupo alquinila substituída.

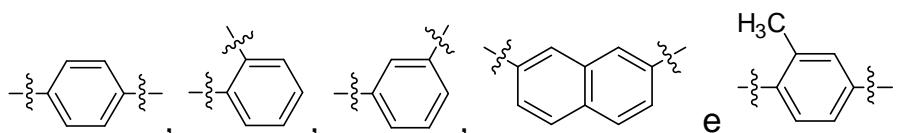
[00072] O termo "alquinodiila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo bivalente não aromático, com o grupo alquinodiila interligado por duas ligações σ , tendo dois átomos de carbono como pontos de ligação; uma estrutura linear ou ramifica-

da, ciclo, cíclica ou acíclica; pelo menos uma ligação carbono-carbono tripla; e somente átomos de carbono ou hidrogênio. Os grupos $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$ e $-C\equiv CCH(CH_3)-$ são alguns exemplos de grupos alquinodiila. O termo "alquinodiila substituída" refere-se a um grupo bivalente não aromático, com o grupo alquinodiila interligado por duas ligações σ , com dois átomos de carbono como pontos de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; pelo menos uma ligação carbono-carbono tripla; e pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S. Os grupos $-C\equiv CCFH-$ e $-C\equiv CHCH(Cl)-$ são alguns exemplos de grupos alquinodiila substituída.

[00073] O termo "arila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono aromático como ponto de ligação, sendo esse átomo parte de uma estrutura de anel aromático de seis membros composto somente por átomos de carbono, e sendo o grupo monovalente constituído apenas por átomos de carbono e hidrogênio. Alguns exemplos de grupo arila incluem fenila (Ph), metilfenila, (dimetil)fenila, $-C_6H_4CH_2CH_3$ (etilfenila), $-C_6H_4CH_2CH_2CH_3$ (propilfenila), $-C_6H_4CH(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH(CH_2)_2$, $-C_6H_3(CH_3)CH_2CH_3$ (metiletilfenila), $-C_6H_4CH=CH_2$ (vinilfenila), $-C_6H_4CH=CHCH_3$, $-C_6H_4C\equiv CH$, $-C_6H_4C\equiv CCH_3$, naftila e o grupo monovalente derivado da bifenila. O termo "arila substituída" refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono aromático como ponto de ligação, sendo esse átomo parte de uma estrutura de anel aromático de seis membros composto apenas por átomos de carbono, e sendo o grupo monovalente composto por pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S. Alguns exemplos de grupos arila substituída incluem: $-C_6H_4F$, $-C_6H_4Cl$, $-C_6H_4Br$, $-C_6H_4I$, $-C_6H_4OH$, $-C_6H_4OCH_3$, $-C_6H_4OCH_2CH_3$, $-C_6H_4OC(O)CH_3$, $-C_6H_4NH_2$, $-C_6H_4NHCH_3$,

-C₆H₄N(CH₃)₂, -C₆H₄CH₂OH, -C₆H₄CH₂OC(O)CH₃, -C₆H₄CH₂NH₂, -C₆H₄CF₃, -C₆H₄CN, -C₆H₄CHO, -C₆H₄CHO, -C₆H₄C(O)CH₃, -C₆H₄C(O)C₆H₅, -C₆H₄CO₂H, -C₆H₄CO₂CH₃, -C₆H₄CONH₂, -C₆H₄CONHCH₃ e -C₆H₄CON(CH₃)₂.

[00074] O termo "arenodiila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo bivalente, sendo o grupo arenodiila interligado por duas ligações σ , com dois átomos de carbono aromático como pontos de ligação, sendo esses átomos parte de uma ou mais estruturas de anel aromático de seis membros constituídas somente por átomos de carbono, e sendo o grupo monovalente constituído apenas por átomos de carbono ou hidrogênio. Alguns exemplos de grupos arenodiila incluem:



[00075] O termo "arenodiila substituída" refere-se a um grupo bivalente, sendo o grupo arenodiila interligado por duas ligações σ , com dois átomos de carbono aromático como pontos de ligação, sendo esses átomos de carbono parte de uma ou mais estruturas de anel aromático de seis membros compostas somente por átomos de carbono, e sendo o grupo bivalente constituído por pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo composto por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S.

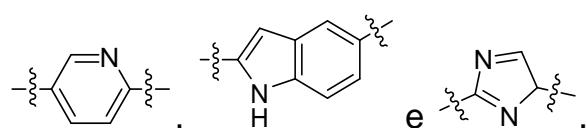
[00076] O termo "aralquila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo monovalente -alcanodiila-arila, no qual os termos alkanodiila e arila são usados de forma condizente com as definições anteriormente fornecidas. Alguns exemplos de aralquilas incluem: fenilmetila (benzila, Bn), 1-fenil-etila, 2-fenil-etila, indenila e 2,3-dihidro-indenila, considerando-se que a indenila e a 2,3-dihidro-indenila são exemplos de aralquilas somente se o ponto de ligação em cada caso seja um dos átomos de carbono saturado. Quando termo

"aralquila" é usado com o modificador "substituído", essa substituição pode ser na alcanodiila, na arila ou em ambos os grupos. Alguns exemplos de aralquilas substituídas incluem: (3-clorofenil)-metila, 2-oxo-2-fenil-etila (fenilcarbonilmetila), 2-cloro-2-fenil-etila, cromanila, sendo o ponto de ligação um dos átomos de carbono saturado, e tetra-hidroquinolinila, sendo o ponto de ligação um dos átomos saturados.

[00077] O termo "heteroarila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono ou nitrogênio aromático como ponto de ligação, sendo esse átomo de carbono ou nitrogênio parte de uma estrutura de anel aromático incluindo pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e sendo o grupo monovalente constituído somente de átomos de carbono, hidrogênio, nitrogênio aromático, oxigênio aromático ou enxofre aromático. Alguns exemplos de grupos arila incluem acridinila, furanila, imidazoimidazolila, imidazopirazolila, imidazopiridinila, imidazopirimidinila, indolila, indazolinila, metilpiridila, oxazolila, fenilimidazolila, piridila, pirrolila, pirimidila, pirazinila, quinolila, quinazolila, quinoxalinila, tetra-hidroquinolinila, tienila, triazinila, pirrolopiridinila, pirrolopirimidinila, pirrolopirazinila, pirrolotriazinila, pirroloimidazolila, cromenila (sendo o ponto de ligação um dos átomos aromáticos) e cromanila (sendo o ponto de ligação um dos átomos aromáticos). O termo "heteroarila substituída" refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono ou nitrogênio aromático como ponto de ligação, sendo esse átomo de carbono ou nitrogênio parte de uma estrutura de anel aromático incluindo pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e sendo o grupo monovalente composto por pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo constituído por nitrogênio não aromático, oxigênio não aromático, enxofre não aromático, F, Cl, Br, I, Si e P.

[00078] O termo "heteroarenodiila", quando usado sem o modifica-

dor "substituído", refere-se a um grupo bivalente, sendo o grupo heteroarenodiila interligado por duas ligações σ , com um átomo de carbono ou nitrogênio aromático como ponto de ligação, sendo esse átomo de carbono ou nitrogênio ou dois átomos aromáticos como pontos de ligação, sendo os átomos de carbono parte de uma ou mais estruturas de anel aromático de seis membros constituídas somente por átomos de carbono, e sendo o grupo monovalente constituído apenas por átomos de carbono ou hidrogênio. Alguns exemplos de grupos heteroarenodiila incluem:



[00079] O termo "heteroarenodiila substituída" refere-se a um grupo bivalente, sendo o grupo heteroarenodiila interligado por duas ligações σ , com dois átomos de carbono aromático como pontos de ligação, sendo esses átomos de carbono parte de uma ou mais estruturas de anel aromático de seis membros compostas somente por átomos de carbono, e sendo o grupo bivalente constituído por pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo composto por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S.

[00080] O termo "heteroaralquila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo monovalente -alcanodiila-heteroarila, no qual os termos alkanodiila e heteroarila são usados de forma condizente com as definições anteriormente fornecidas. Alguns exemplos de aralquilas incluem: piridilmetila e tienilmetila. Quando o termo "heteroaralquila" é usado com o modificador "substituído", essa substituição pode ser na alkanodiila, na heteroarila ou em ambos os grupos.

[00081] O termo "acila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono do grupo carbonila como ponto de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; nenhum átomo adicional que não seja

de carbono ou hidrogênio, além do átomo de oxigênio do grupo carbonila. Os grupos -CHO, -C(O)CH₃ (acetila, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅, -C(O)C₆H₄CH₃, -C(O)C₆H₄CH₂CH₃, -COC₆H₃(CH₃)₂ e -C(O)CH₂C₆H₅ são alguns exemplos de grupos acila. O termo "acila", portanto, engloba, entre outros, os grupos ocasionalmente chamados de "alquilcarbonila" e "arilcarbonila". O termo "acila substituída" refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono de um grupo carbonila como ponto de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; pelo menos um átomo, além do oxigênio do grupo carbonila, independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S. Os grupos -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (carboxila), -CO₂CH₃ (metilcarboxila), -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, -CO₂C₆H₅, -CO₂CH(CH₃)₂, -CO₂CH(CH₂)₂, -C(O)NH₂ (carbamóila), -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CONHCH(CH₂)₂, -CON(CH₃)₂, -CONHCH₂CF₃, -CO-piridila, -CO-imidazoila e -C(O)N₃ são alguns exemplos de grupos acila substituída. O termo "acila substituída" engloba, entre outros, os grupos "heteroarilcarbonila".

[00082] O termo "alquilideno", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo bivalente =CRR', sendo o grupo alquilideno interligado por uma ligação σ e uma ligação π , e sendo R e R', independentemente, hidrogênio, alquila, ou considerados juntos para representar o grupo alcanodiila. Alguns exemplos de grupos alquilideno incluem: =CH₂, =CH(CH₂CH₃) e =C(CH₃)₂. O termo "alquilideno substituído" refere-se ao grupo =CRR', sendo o grupo alquilideno interligado por uma ligação σ e uma ligação π , e sendo R e R', independentemente, hidrogênio, alquila, alquila substituída, ou considerados juntos para representar o grupo alcanodiila substituída, sendo R ou R' uma alquila substituída, ou considerados juntos para representar o grupo alcanodiila substituída.

[00083] O termo "alcóxi", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo -OR, sendo R uma alquila, conforme definido anteriormente. Alguns exemplos de grupos alcóxi incluem: -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂)₂, -O-ciclopentila e -O-ciclo-hexila. O termo "alcóxi substituído" refere-se ao grupo -OR, sendo R uma alquila substituída, conforme definido anteriormente. Por exemplo, -OCH₂CF₃ é um grupo alcóxi substituído.

[00084] Da mesma forma, os termos "alquenilóxi", "alquinilóxi", "arilóxi", "aralcóxi", "heteroarilóxi", "heteroaralcóxi" e "acilóxi", quando usados sem o modificador "substituído", referem-se aos grupos definidos como -OR, sendo R uma alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila e acila, respectivamente, conforme definido anteriormente. Quando qualquer um dos termos alquenilóxi, alquinilóxi, arilóxi, aralquilóxi e acilóxi vem modificado por "substituído", este refere-se ao grupo -OR, sendo R uma alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila e acila substituída, respectivamente.

[00085] O termo "alquilamina", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo -NHR, sendo R uma alquila, conforme definido anteriormente. Alguns exemplos de grupos alquilamina incluem: -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH(CH₂)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -NH-ciclopentila e -NH-ciclo-hexila. O termo "alquilamina substituída" refere-se ao grupo -NHR, sendo R uma alquila substituída, conforme definido anteriormente. Por exemplo, -NHCH₂CF₃ é um grupo alquilamina substituída.

[00086] O termo "dialquilamina", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo -NRR', sendo que R e R' podem ser grupos alquila iguais ou diferentes, ou R e R' podem ser considerados juntos para representar uma alcanodiila com dois ou mais átomos de carbono saturado, estando pelo menos dois desses átomos ligados ao

átomo de nitrogênio. Alguns exemplos de grupos dialquilamina incluem: $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, N -pirrolidinila e N -piperidinila. O termo "dialquilamina substituída" refere-se ao grupo $-\text{NRR}'$, sendo que R e R' podem ser grupos alquila substituída iguais ou diferentes, R ou R' pode ser uma alquila e o outro uma alquila substituída, ou R e R' podem ser considerados juntos para representar uma alcanodiila substituída com dois ou mais átomos de carbono saturado, estando pelo menos dois desses átomos ligados ao átomo de nitrogênio.

[00087] Os termos "alcoxiamina", "alquenilamina", "alquinilamina", "arilamina", "aralquilamina", "heteroarilamina", "heteroaralquilamina" e "alquilsulfonilamina", quando usados sem o modificador "substituído", referem-se aos grupos definidos como $-\text{NHR}$, sendo R um alcóxi, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila e alquilsulfonila, respectivamente, conforme definido anteriormente. Um dos exemplos de grupo arilamina é $-\text{NHC}_6\text{H}_5$. Quando qualquer um dos termos alcoxiamina, alquenilamina, alquinilamina, arilamina, aralquilamina, heteroarilamina, heteroaralquilamina e alquilsulfonilamina vem modificado por "substituído", este refere-se ao grupo $-\text{NHR}$, sendo R um alcóxi, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila ou alquilsulfonila substituída, respectivamente.

[00088] O termo "amida" (acilamina), quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo $-\text{NHR}$, sendo R uma acila, conforme definido anteriormente. Um dos exemplos de grupo acilamina é $-\text{NHC(O)CH}_3$. Quando o termo amida é usado com o modificador "substituído", este refere-se ao grupo definido como $-\text{NHR}$, sendo R uma acila substituída, conforme definido anteriormente. Os grupos $-\text{NHC(O)OCH}_3$ e $-\text{NHC(O)NHCH}_3$ são alguns exemplos de grupos amida substituída.

[00089] O termo "alquilamina", quando usado sem o modificador

"substituído", refere-se ao grupo $=\text{NR}$, sendo o grupo alquilimina interligado por uma ligação σ e uma ligação π , e sendo R uma alquila, conforme definido anteriormente. Alguns exemplos de grupos alquilimina incluem: $=\text{NCH}_3$, $=\text{NCH}_2\text{CH}_3$ e $=\text{N-}\text{ciclo-hexila}$. O termo "alquilimina substituída" refere-se ao grupo $=\text{NR}$, sendo o grupo alquilimina interligado por uma ligação σ e uma ligação π , e sendo R uma alquila substituída, conforme definido anteriormente. Por exemplo, $=\text{NCH}_2\text{CF}_3$ é um grupo alquilimina substituída.

[00090] Da mesma forma, os termos "alquenilimina", "alquinilimina", "arilimina", "aralquilimina", "heteroarilimina", "heteroaralquilimina" e "acilimina", quando usados sem o modificador "substituído", referem-se aos grupos definidos como $=\text{NR}$, sendo o grupo alquilimina interligado por uma ligação σ e uma ligação π , e sendo R uma alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila e acila, respectivamente, conforme definido anteriormente. Quando qualquer um dos termos alquenilimina, alquinilimina, arilimina, aralquilimina e acilimina vem modificado por "substituído", este refere-se ao grupo $=\text{NR}$, sendo o grupo alquilimina interligado por uma ligação σ e uma ligação π , e sendo R uma alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila e acila substituída, respectivamente.

[00091] O termo "fluoroalquila" , quando usado sem o modificador "substituído" , refere-se a uma alquila, conforme definido anteriormente, com um ou mais átomos de flúor substituídos por hidrogênios. Os grupos $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ e $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ são alguns exemplos de grupos fluoroalquila. O termo "fluoroalquila substituída" refere-se a um grupo monovalente não aromático com um átomo de carbono saturado como ponto de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; pelo menos um átomo de flúor; nenhuma ligação carbono-carbono dupla ou tripla; e pelo menos um átomo independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, Cl, Br, I, Si, P e S. A seguir,

um exemplo de grupo fluoroalquila substituída: -CFHOH.

[00092] O termo "alquiltio", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo -SR, sendo R uma alquila, conforme definido anteriormente. Alguns exemplos de grupos alquiltio incluem: -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -SCH(CH₂)₂, -S-ciclopentila e -S-ciclo-hexila. O termo "alquiltio substituído" refere-se ao grupo -SR, sendo R uma alquila substituída, conforme definido anteriormente. Por exemplo, -SCH₂CF₃ é um grupo alquiltio substituído.

[00093] Da mesma forma, os termos "alqueniltio", "alquiniltio", "ariltio", "aralquiltio", "heteroariltio", "heteroaralquiltio" e "aciltio", quando usados sem o modificador "substituído", referem-se aos grupos definidos como -SR, sendo R uma alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila e acila, respectivamente, conforme definido anteriormente. Quando qualquer um dos termos alqueniltio, alquiniltio, ariltio, aralquiltio, heteroariltio, heteroaralquiltio e aciltio vem modificado por "substituído", este refere-se ao grupo -SR, sendo R uma alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila e acila substituída, respectivamente.

[00094] O termo "tioacila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se a um grupo monovalente com um átomo de carbono do grupo tiocarbonila como ponto de ligação; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica; nenhum átomo adicional que não seja de carbono ou hidrogênio, além do átomo de enxofre do grupo carbonila. Os grupos -CHS, -C(S)CH₃, -C(S)CH₂CH₃, -C(S)CH₂CH₂CH₃, -C(S)CH(CH₃)₂, -C(S)CH(CH₂)₂, -C(S)C₆H₅, -C(S)C₆H₄CH₃, -C(S)C₆H₄CH₂CH₃, -C(S)C₆H₃(CH₃)₂ e -C(S)CH₂C₆H₅ são alguns exemplos de grupos tioacila. O termo "tioacila", portanto, engloba, entre outros, os grupos ocasionalmente chamados de "alquiltiocarbonila" e "ariliocarbonila". O termo "tioacila substituída" refere-se a um radical com um átomo de carbono como ponto de ligação, sendo

esse átomo de carbono parte de um grupo tiocarbonila; uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica, com pelo menos um átomo, além do átomo de enxofre do grupo carbonila, independentemente selecionado do grupo constituído por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P e S. Os grupos $-\text{C}(\text{S})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{S})\text{O}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{S})\text{OC}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ e $-\text{C}(\text{S})\text{NHCH}_3$ são alguns exemplos de grupos tioacila substituída. O termo "tioacila substituída" engloba, entre outros, os grupos "heteroariltiocarbonila".

[00095] O termo "alquilsulfonila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, sendo R uma alquila, conforme definido anteriormente. Alguns exemplos de grupos alquilsulfonila incluem: $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2$ -ciclopentila e $-\text{S}(\text{O})_2$ -ciclohexila. O termo "alquilsulfonila substituída" refere-se ao grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, sendo R uma alquila substituída, conforme definido anteriormente. Por exemplo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ é um grupo alquilsulfonila substituída.

[00096] Da mesma forma, os termos "alquenilsulfonila", "alquinilsulfonila", "arilsulfonila", "aralquilsulfonila", "heteroarilsulfonila" e "heteroaralquilsulfonila", quando usados sem o modificador "substituído", referem-se aos grupos definidos como $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, sendo R uma alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila e heteroaralquila, respectivamente, conforme definido anteriormente. Quando qualquer um dos termos alquenilsulfonila, alquinilsulfonila, arilsulfonila, aralquilsulfonila, heteroarilsulfonila e heteroaralquilsulfonila vem modificado por "substituído", este refere-se ao grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, sendo R uma alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila e heteroaralquila substituída, respectivamente.

[00097] O termo "alquilamônio", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo definido como $-\text{NH}_2\text{R}^+$, $-\text{NHRR}'^+$ ou $-\text{NRR}'\text{R}''^+$, sendo R, R' e R'' grupos alquila iguais ou diferentes, ou sen-

do uma combinação de dois grupos dentre R, R' e R" considerada para representar uma alcanodiila. Alguns exemplos de grupos de cátions de alquilamônio incluem: $-\text{NH}_2(\text{CH}_3)^+$, $-\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$, $-\text{NH}(\text{ciclopentila})_2^+$ e $-\text{NH}_2(\text{ciclo-hexila})^+$. O termo "alquilamônio substituído" refere-se a $-\text{NH}_2\text{R}^+$, $-\text{NHRR}'^+$ ou $-\text{NRR}'\text{R}''^+$, sendo pelo menos um grupo dentre R, R' e R" uma alquila substituída, ou sendo dois grupos dentre R, R' e R" considerados juntos para representar uma alcanodiila substituída. Quando mais de um grupo dentre R, R' e R" é uma alquila substituída, estas podem ser iguais ou diferentes. Quaisquer dos grupos R, R' e R" que não são nem alquila substituída nem alcanodiila substituída podem ser alquilas - iguais ou diferentes - ou podem ser considerados juntos para representar uma alcanodiila com dois ou mais átomos de carbono, estando pelo menos dois desses átomos de carbono ligados ao átomo de nitrogênio mostrado na fórmula.

[00098] O termo "alquilsulfônio", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo $-\text{SRR}'^+$, sendo que R e R' podem ser grupos alquila iguais ou diferentes, ou R e R' podem ser considerados juntos para representar uma alcanodiila. Alguns exemplos de grupos alquilsulfônio incluem: $-\text{SH}(\text{CH}_3)^+$, $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{SH}(\text{ciclopentila})^+$, e $-\text{SH}(\text{ciclo-hexila})^+$. O termo "alquilsulfônio substituído" refere-se ao grupo $-\text{SRR}'^+$, sendo que R e R' podem ser grupos alquila substituída iguais ou diferentes, R ou R' pode ser uma alquila e o outro uma alquila substituída, ou R e R' podem ser considerados juntos para representar uma alcanodiila substituída. Por exemplo, $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)^+$ é um grupo alquilsulfônio substituído.

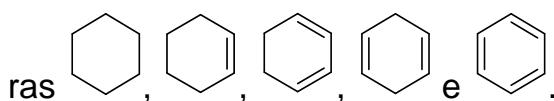
[00099] O termo "alquilsilila", quando usado sem o modificador "substituído", refere-se ao grupo monovalente definido como $-\text{SiH}_2\text{R}$, -

SiHRR' ou -SiRR'R'', sendo que R, R' e R'' podem ser grupos alquila iguais ou diferentes, ou qualquer combinação de dois grupos dentre R, R' e R'' pode ser considerada para representar uma alcanodiila. Os grupos -SiH₂CH₃, -SiH(CH₃)₂, -Si(CH₃)₃ e -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃ são alguns exemplos de grupos alquilsilila não substituída. O termo "alquilsilila substituída" refere-se a -SiH₂R, -SiHRR' ou -SiRR'R'', sendo pelo menos um grupo dentre R, R' e R'' uma alquila substituída, ou sendo dois grupos dentre R, R' e R'' considerados juntos para representar uma alcanodiila substituída. Quando mais de um grupo dentre R, R' e R'' é uma alquila substituída, estas podem ser iguais ou diferentes. Quaisquer dos grupos R, R' e R'' que não são nem alquila substituída nem alcanodiila substituída podem ser alquils - iguais ou diferentes - ou podem ser considerados juntos para representar uma alcanodiila com dois ou mais átomos de carbono saturado, estando pelo menos dois desses átomos de carbono ligados ao átomo de silício.

[000100] Além disso, os átomos que formam o composto previsto na presente descrição incluem todas as suas formas isotópicas correspondentes. O termo isótopos, conforme usado neste documento, inclui os átomos com o mesmo número atômico, mas com números de massa diferentes. Alguns exemplos gerais de isótopos do hidrogênio incluem o trítio e o deutério, e os isótopos do carbono incluem ¹³C e ¹⁴C. Da mesma forma, deve-se assumir que um ou mais átomos de carbono de um composto previsto na presente descrição podem ser substituídos por átomos de silício. Ademais, deve-se assumir que um ou mais átomos de oxigênio de um composto previsto na presente descrição podem ser substituídos por átomos de enxofre ou selênio.

[000101] Um composto com uma fórmula representada por uma ligação tracejada deve incluir fórmulas opcionais com zero, uma ou mais

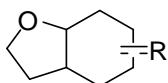
ligações duplas. Então, por exemplo, a estrutura  inclui as estrutu-



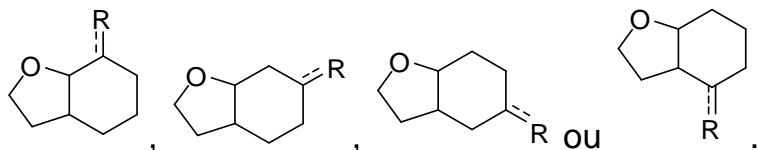
[000102] Conforme ficaria claro para os devidos especialistas, nenhum dos átomos do anel participa de mais de uma ligação dupla.

[000103] Qualquer valência indefinida de um átomo em uma estrutura mostrada neste documento representa implicitamente um átomo de hidrogênio ligado ao átomo em questão.

[000104] Uma estrutura de anel mostrada com um grupo "R" não ligado indica que qualquer átomo de hidrogênio implícito naquele anel pode ser substituído pelo grupo R em questão. No caso de um grupo R bivalente (*por exemplo*, oxo, imina, tio, alquilideno, etc.), qualquer par de átomos de hidrogênio implícitos ligados a um dos átomos do anel pode ser substituído pelo grupo R em questão. Esse conceito é exemplificado a seguir:



representa



[000105] Conforme usado neste documento, o termo "auxiliar quiral" refere-se a um grupo quiral capaz de influenciar a esteroseletividade de uma reação. Esse tipo de composto é bem conhecido pelos especialistas, e muitos desse tipo estão disponíveis no mercado.

[000106] O uso da palavra "um" ou "uma" após o termo "contendo", nas reivindicações e/ou especificações deste documento, pode significar "um" ou "uma", mas também é condizente com os significados de "um ou mais", "pelo menos um" e "um ou mais de um".

[000107] Ao longo deste documento, o termo "cerca de" é usado para indicar que um valor inclui a variação decorrente de erro do dispositivo ou do método empregado para determinação do valor, ou a varia-

ção existente entre os participantes da pesquisa.

[000108] Os termos "conter", "ter" e "incluir" são verbos de ligação não limitantes. Qualquer forma ou tempo verbal de um ou mais desses verbos, como "contém", "contendo", "tem", "tendo", "inclui" e "incluindo" também não é limitante. Por exemplo, qualquer método que "contenha", "tenha" ou "inclua" uma ou mais etapas não se limita a apenas aquela ou aquelas etapas, e pode contemplar outras etapas não mencionadas.

[000109] O termo "eficaz", conforme usado nos relatório e/ou reivindicações, significa adequado(a) para atingir um resultado desejado, esperado ou pretendido.

[000110] O termo "hidrato", quando usado para modificar um composto, significa que esse composto tem menos de uma (*por exemplo*, hemi-hidrato), uma (*por exemplo*, monoidrato) ou mais de uma (*por exemplo*, diidrato) molécula de água associada a cada molécula do composto (*por exemplo*, nas formas sólidas do composto em questão).

[000111] Conforme usado neste documento, o termo "Cl₅₀" refere-se a uma dose inibitória que corresponde a 50% da resposta máxima obtida.

[000112] Um "isômero" de um composto é um segundo composto no qual cada molécula contém os mesmos átomos constituintes do primeiro, porém organizados em uma configuração tridimensional diferente.

[000113] Conforme usado neste documento, o termo "paciente" ou "indivíduo" refere-se a um organismo vivo da classe dos mamíferos, como, por exemplo, seres humanos, macacos, vacas, ovelhas, cães, camundongos, ratos, porquinhos-da-índia, ou espécies transgênicas correspondentes. Em algumas modalidades, o paciente ou indivíduo é um primata. Os exemplos de indivíduos humanos incluem, entre outros, adultos, crianças, bebês e fetos.

[000114] "Farmaceuticamente aceitável" significa útil na preparação de uma composição farmacêutica essencialmente segura, não tóxica e sem impedimentos biológicos ou de qualquer outro tipo, e inclui tudo o que é aceitável tanto para uso veterinário quanto médico.

[000115] "Sais de uso farmacêutico aceitável" significa sais de compostos da presente descrição que são farmaceuticamente aceitáveis, conforme definido anteriormente, e que apresentam a atividade farmacológica desejada. Esses sais incluem sais de adição ácidos, formados com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou com ácidos orgânicos como ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 3-fenilpropiônico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono e dicarboxílico alifático, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido canforossulfônico, ácido carbônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclopantanopropiônico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glucoheptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucônico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobenzenossulfônico, ácidos alcanoicos fenil-substituídos, ácido propiônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido butilacético terciário, ácido trimetilacético, e similares. Os sais de uso farmacêutico aceitável também incluem sais de adição básica, que podem ser formados quando os prótons ácidos presentes conseguem reagir com bases orgânicas ou inorgânicas. As bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de só-

dio, carbonato de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio e hidróxido de cálcio. As bases orgânicas aceitáveis incluem etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina e similares. Deve-se ter em mente que um ânion ou cátion em particular, constituinte de qualquer sal contemplado nesta invenção, não deve ser considerado crítico, contanto que o sal, como um todo, seja farmaceuticamente aceitável. Outros exemplos de sais de uso farmacêutico aceitável e os respectivos modos de preparação são apresentados na publicação *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002).

[000116] Conforme usado neste documento, "um enantiômero predominante" significa que o composto contém pelo menos cerca de 85% de um enantiômero ou, preferencialmente, pelo menos cerca de 90% de um enantiômero ou, mais preferencialmente, pelo menos cerca de 95% de um enantiômero ou ainda, idealmente, pelo menos cerca de 99% de um enantiômero. Da mesma forma, a frase "essencialmente livre de outros isômeros ópticos" significa que a composição contém no máximo cerca de 15% de outro enantiômero ou diastereômero ou, preferencialmente, no máximo cerca de 10% de outro enantiômero ou diastereômero ou, mais preferencialmente, no máximo cerca de 5% de outro enantiômero ou diastereômero ou, idealmente, no máximo cerca de 1% de outro enantiômero ou diastereômero.

[000117] "Prevenção" ou "prevenir" inclui: (1) inibir o surgimento de uma doença em um indivíduo ou paciente que pode estar sob risco e/ou predisposto a desenvolver a doença, mas ainda não apresenta nenhuma patologia ou sintomatologia associada, e/ou (2) desacelerar o surgimento da patologia ou sintomatologia de uma doença em um indivíduo ou paciente que pode estar sob risco e/ou predisposto a desenvolver essa doença, mas ainda não apresenta nenhuma patologia ou sintomatologia associada.

[000118] "Precursor de substância ativa" significa um composto que pode ser metabolicamente convertido *in vivo* em um inibidor, de acordo com esta descrição. O precursor em si pode ou não exercer efeito sobre uma determinada proteína-alvo. Por exemplo, um composto contendo um grupo hidróxi pode ser administrado na forma de um éster convertido por hidrólise *in vivo* para o composto hidróxi. Os ésteres adequados para conversão *in vivo* em compostos hidróxi incluem acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclo-hexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos, e similares. Da mesma forma, um composto contendo um grupo amina pode ser administrado na forma de uma amida convertida por hidrólise *in vivo* para o composto amina.

[000119] O termo "saturado", em relação a um átomo, significa que este está conectado a outros átomos apenas por meio de ligações simples.

[000120] Um "estereoisômero" ou "isômero óptico" é um isômero de um determinado composto, no qual os mesmos átomos estão ligados entre si, porém em uma configuração tridimensional diferente. "Enantiômeros" são estereoisômeros de um determinado composto que são como imagens refletidas um do outro, como as mãos esquerda e direita, por exemplo. "Diastereômeros" são estereoisômeros de um determinado composto que não são enantiômeros.

[000121] A invenção contempla que, para qualquer estereocentro ou eixo de quiralidade para o qual a estereoquímica não tiver sido definida, esse estereocentro ou eixo de quiralidade pode estar presente em sua forma *R*, sua forma *S*, ou uma mistura das formas *R* e *S*, inclusive misturas racêmicas e não racêmicas.

[000122] "Substituinte conversível em hidrogênio *in vivo*" significa qualquer grupo que possa ser convertido em um átomo de hidrogênio por meios enzimáticos ou químicos, incluindo, entre outros, hidrólise ou hidrogenólise. Os exemplos incluem os grupos acila, grupos com um grupo oxicarbonila, resíduos de aminoácidos, resíduos de peptídeos, *o*-nitrofenilsulfenila, trimetilsilila, tetra-hidropiranila, difenilfosfinila, substituintes hidróxi ou alcóxi em grupos imina, e similares. Exemplos de grupos acila incluem formila, acetila, trifluoroacetila e similares. Exemplos de grupos com um grupo oxicarbonila incluem etoxicarbonila, *tert*-butoxicarbonila ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), benziloxicarbonila, *p*-metoxibenziloxicarbonila, viniloxicarbonila, β -(*p*-toluenossulfonila) etoxicarbonila, e similares. Resíduos de aminoácidos apropriados incluem, entre outros, resíduos de Gli (glicina), Ala (alanina), Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cis (cisteína), Glu (ácido glutâmico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina), Lis (lisina), Met (metionina), Fen (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Tre (treonina), Trp (triptofano), Tir (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hip (4-hidroxiprolina), 5-Hil (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) e β -Ala. Os exemplos de resíduos de aminoácidos apropriados também incluem resíduos de aminoácidos protegidos por um grupo de proteção. Exemplos de grupos de proteção apropriados incluem aqueles normalmente usados na síntese de peptídeos, incluindo grupos acila (como formila e acetila), grupos arilmeloxicarbonila (como benziloxicarbonila e *p*-nitrobenziloxicarbonila), grupos *tert*-butoxicarbonila ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), e similares. Resíduos de peptídeos apropriados incluem resíduos de peptídeos compreendendo dois a cinco, e opcionalmente resíduos de aminoácidos. Os resíduos desses aminoácidos ou peptídeos podem estar presentes em configurações estereoquímicas da forma D, da forma L ou de misturas dessas formas. Além disso, o resíduo de aminoácido ou peptídeo pode apresentar

tar um átomo de carbono assimétrico. Exemplos de resíduos de aminoácidos apropriados com um átomo de carbono assimétrico incluem resíduos de Ala, Leu, Fen, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lis, Tre and Tir. Os resíduos de peptídeos com um átomo de carbono assimétrico incluem resíduos de peptídeos contendo um ou mais aminoácidos constituintes com um átomo de carbono assimétrico. Exemplos de grupos de proteção de aminoácidos apropriados incluem aqueles normalmente usados na síntese de peptídeos, incluindo grupos acila (como formila e acetila), grupos arilmeloxicarbonila (como benziloxicarbonila e *p*nitrobenziloxicarbonila), grupos *tert*butoxicarbonila (-C(O)OC(CH₃)₃), e similares. Outros exemplos de substituintes "conversíveis em hidrogênio *in vivo*" incluem os grupos elimináveis por redução hidrogenolítica. Exemplos de grupos elimináveis por redução hidrogenolítica apropriados incluem, entre outros, grupos arilsulfonila (como *o*-toluenossulfonila); grupos metil substituídos por fenila ou benzilóxi (como benzila, tritila, e benziloximetila); grupos arilmeloxicarbonila (como benziloxicarbonila e *o*-metóxi-benziloxicarbonila); e grupos haloetoxicarbonila (como β,β,β -tricloroetoxicarbonila e β -idoetoxicarbonila).

[000123] "Quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade farmaceuticamente eficaz" significa uma quantidade que, quando administrada a um indivíduo ou paciente para o tratamento de uma doença, é suficiente para gerar os efeitos desejados.

[000124] "Tratamento" ou "tratar" inclui (1) inibir uma doença em um indivíduo ou paciente que apresenta patologia ou sintomatologia associada (*por exemplo*, impedindo a progressão da patologia e/ou sintomatologia); (2) melhorar uma doença em um indivíduo ou paciente que apresenta patologia ou sintomatologia associada (*por exemplo*, revertendo a patologia e/ou sintomatologia); e/ou (3) causar qualquer diminuição mensurável de uma doença em um indivíduo ou paciente que apresenta patologia ou sintomatologia associada.

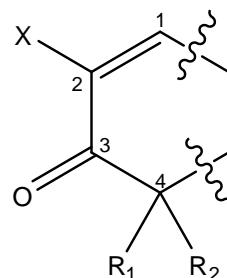
[000125] Conforme usado neste documento, o termo "solúvel em água" significa que o composto se dissolve na água a uma taxa de no mínimo 0,010 mol/litro, ou é classificado como solúvel na literatura.

[000126] Seguem algumas outras abreviações usadas neste documento: DMSO, sulfóxido dimetílico; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintase induzível; COX-2, ciclo-oxigenase-2; NGF, fator de crescimento neuronal; IBMX, isobutilmetilxantina; FBS, soro fetal bovino; GPDH, glicerol 3-fosfato desidrogenase; RXR, receptor do retinoide X; TGF- β , fator de crescimento transformador- β ; IFN γ ou IFN- γ , interferon- γ ; LPS, lipopolissacarídeo bacteriano endotóxico; TNF α ou TNF- α , fator de necrose tumoral- α ; IL-1 β , interleucina-1 β ; GAPDH, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase; MTT, brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio; TCA, ácido tricloroacético; HO-1, heme oxigenase induzível.

[000127] As definições acima prevalecem sobre quaisquer definições divergentes possivelmente existentes nas publicações incorporadas como referências neste documento. O fato de alguns termos serem definidos, entretanto, não significa que qualquer termo não definido seja indefinido. Na verdade, todos os termos usados descrevem a invenção, de um modo que possibilite a compreensão da prática e do escopo desta descrição pelos devidos especialistas.

I. Métodos sintéticos

[000128] Um dos farmacóforos anti-inflamatórios desta invenção pode ser representado pela seguinte parte:



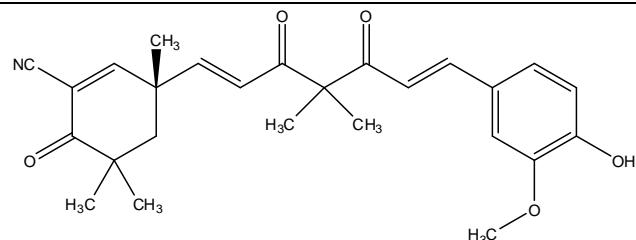
sendo X, R₁ e R₂ como definidos acima e na reivindicação a seguir.

Esse farmacóforo é encontrado em diferentes triterpenoides sintéticos, como aqueles descritos por Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.*, (2000b); Honda *et al.* (2002); e Pedido de Patente dos Estados Unidos nº 11/941,820, cada qual incorporado neste documento como referência. Outros compostos contendo esse farmacóforo são descritos em outros pedidos depositados concomitantemente a este pedido, cada qual incorporado neste documento como referência: Pedido de Patente dos EUA por Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick, intitulado "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring", depositado em 20 de abril de 2009; Pedido de Patente dos EUA por Eric Anderson, Xin Jiang e Melean Visnick, intitulado "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17", depositado em 20 de abril de 2009; Pedido de Patente dos EUA por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, intitulado "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid", depositado em 20 de abril de 2009; e Pedido de Patente dos EUA por Xin Jiang, Xiaofeng Liu, Jack Greiner, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, intitulado "Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives", depositado em 20 de abril de 2009. Muitos desses compostos ("compostos de referência") demonstraram uma série de atividades relativas a propriedades anti-inflamatórias, incluindo, por exemplo, atividades antiproliferativas e atividades antioxidantes, como a indução da heme oxigenase-1 (HO-1) *in vitro* e *in vivo*, indução da expressão de CD11b, inibição da indução da iNOS, inibição da indução da COX-2, inibição da produção de NO, indução de apoptose em células tumorais, inibição do NF-κB, ativação da via JNK, e indução de fase 2 (elevação da NAD(P)H-quinona oxidoreductase e HO-1). A indução de resposta de Fase 2 está relacionada à ativação do fator de transcrição Nrf2, que já

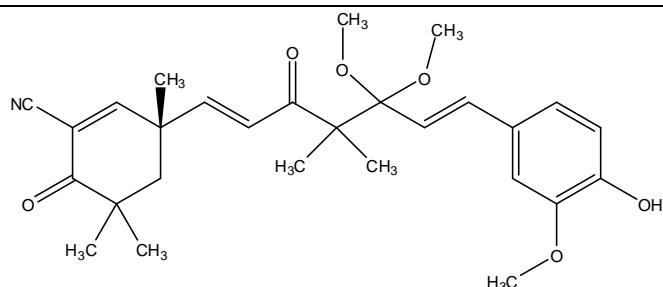
demonstrou a capacidade de ativar o elemento de resposta antioxidante (ARE) na região promotora de diversos genes antioxidantes, anti-inflamatórios e citoprotetores, e a ativação de Fase 2 está profundamente correlacionada com a inibição potente da produção de NO em macrófagos ativados (*por exemplo*, Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005;102(12):4584-9). Como (i) os compostos desta invenção apresentam um farmacóforo em comum com muitos dos compostos de referência, e (ii) assim como os compostos de referência, os compostos desta invenção também já demonstraram ser capazes de inibir a produção de NO, os compostos desta invenção provavelmente exercem também uma ou mais das atividades anti-inflamatórias apresentadas pelos compostos de referência. Conforme mostrado neste documento, a introdução desse farmacóforo em moléculas com potência baixa ou moderada de inibição da produção de NO resulta sistematicamente em compostos com potência consideravelmente aumentada. Por exemplo, o composto C0009 apresenta IC_{50} de 100 nM no teste de NO, *em comparação* a IC_{50} de 1,5 micromolar do composto de origem, a curcumina. Da mesma forma, a DHEA mostrou-se inativa no teste de NO ($IC_{50} > 10$ micromolares), *em comparação* a IC_{50} de 130 nM do composto D0018. Preferencialmente, o composto modificado deveria ter uma IC_{50} menor do que 1,25 micromolar. Idealmente, o composto modificado deveria ter uma IC_{50} menor do que 500 nM. Em algumas modalidades, os compostos suscetíveis às modificações contempladas neste documento incluem, entre outros, triterpenoides (alguns exemplos incluem o ácido glicirretínico, ácido boswélico, faradiol, calenduladiol e ácido morônico), saponinas (por exemplo, ginsenosida), avicinas, resveratrol, curcumina, gossipol, epigallocatequina, epigallocatequina-3-galato (EGCG), gossipol, lalacol, outros flavonoides (alguns exemplos incluem queracetina, daidzeína, luteolina, coumarina, wogonina e baicalina), dehidroandroesterona (DHEA), áci-

do cólico, ácido deoxicólico, ginsenosida (*por exemplo*, 20(S)-ginsenosida), silimarina, antocianinas, avenantramicidas, cucurbitacinas, aloesina, aloe-emodina e/ou tubeimosidas.

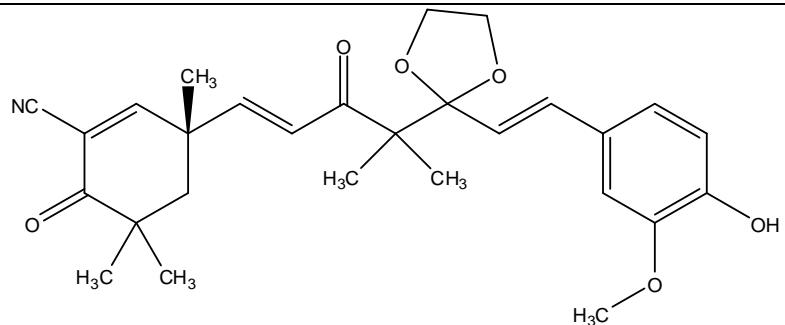
[000129] Alguns exemplos de compostos desta descrição que contêm esse farmacóforo específico incluem, entre outros:



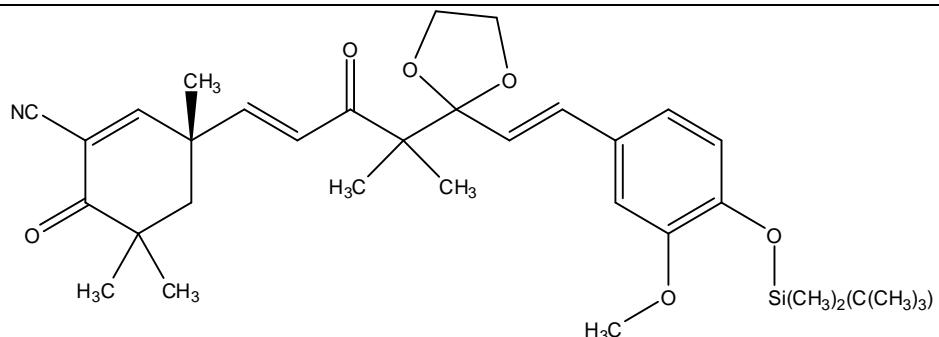
C0009



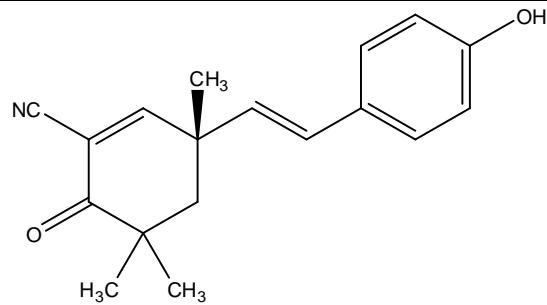
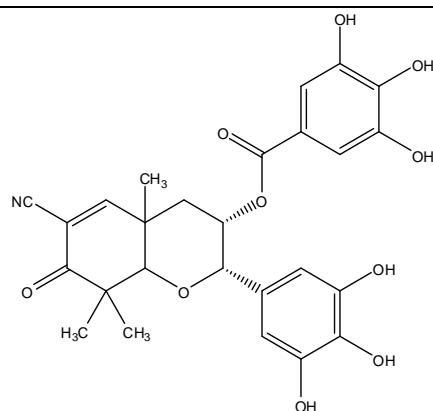
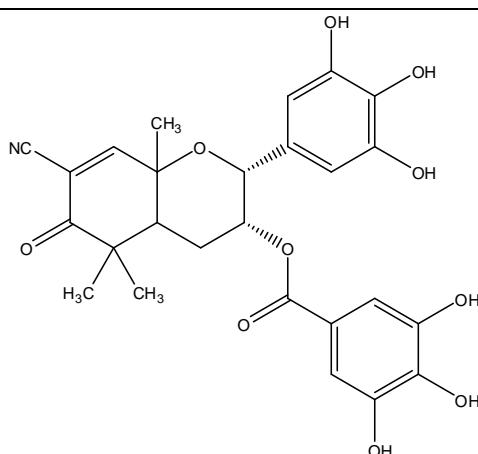
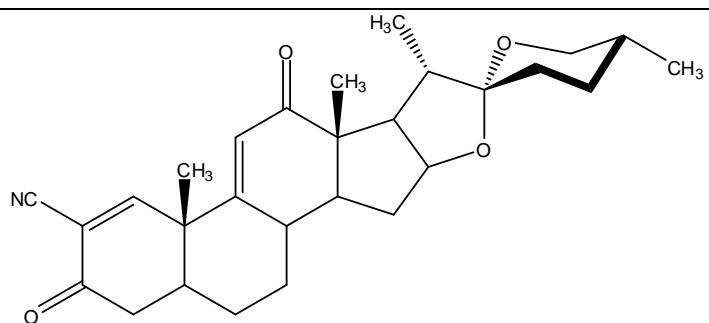
C0007-5

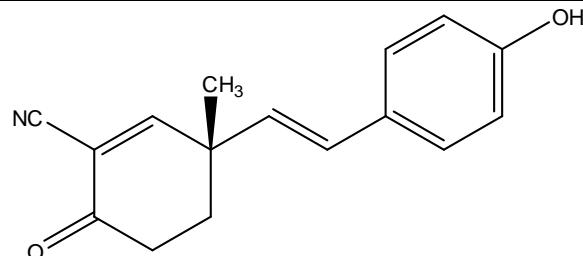
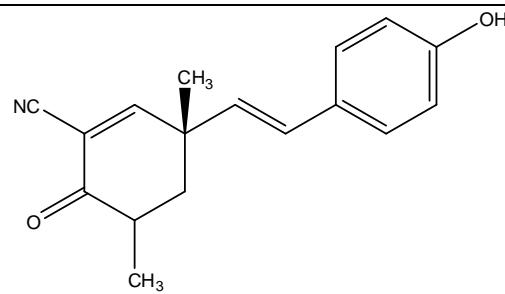
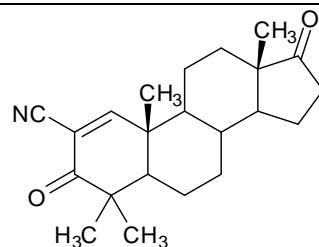
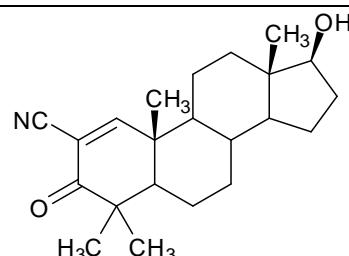
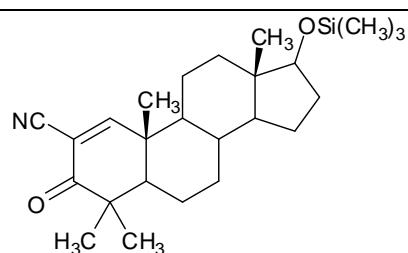


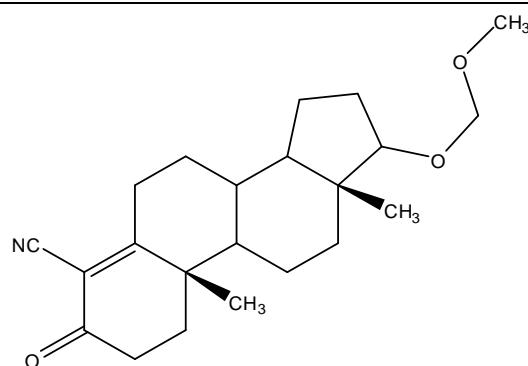
C0010



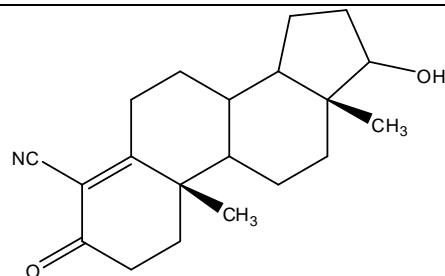
C0008

**R00142****EGCG 1****EGCG 2****H0001**

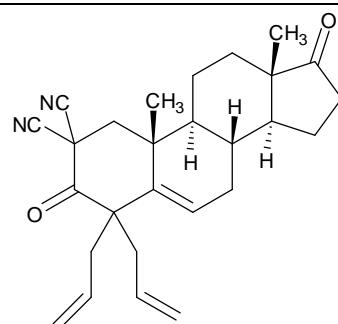
**R00141****R00142-1****D0018****D0017****D0016**



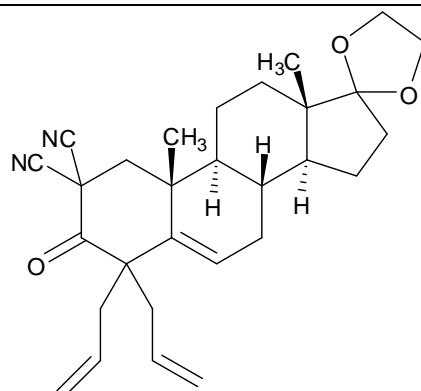
D0014



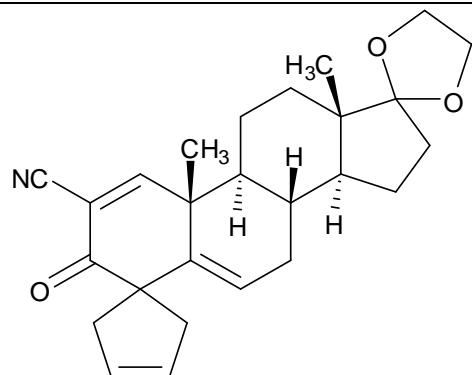
D0015



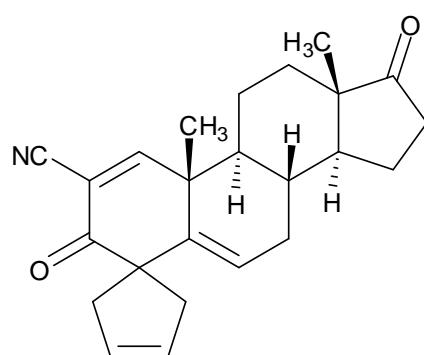
63290



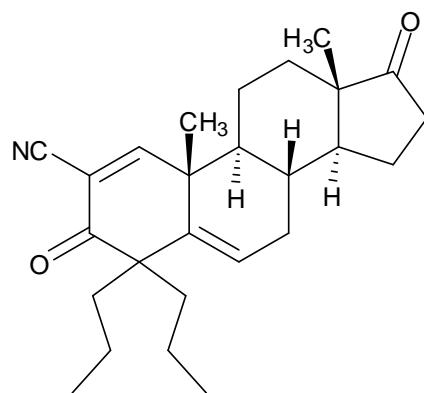
63291



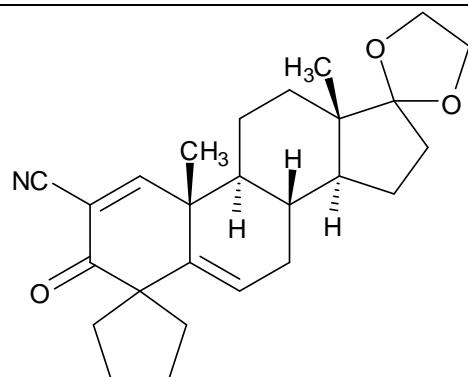
63304



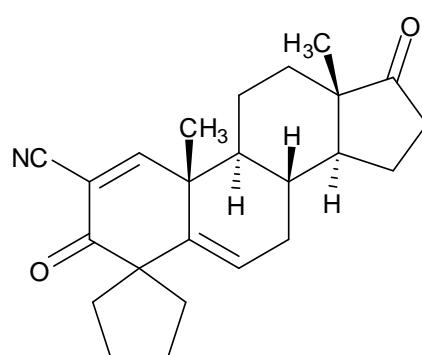
63311



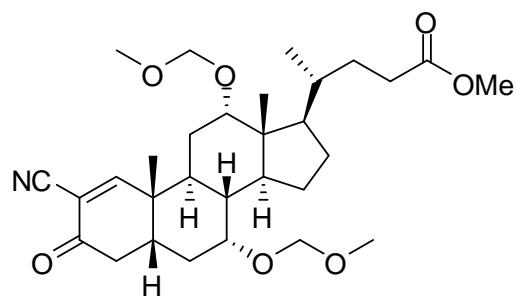
63313



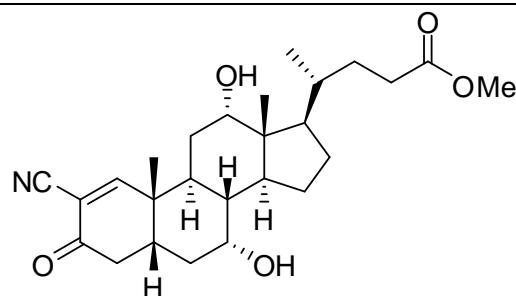
63317



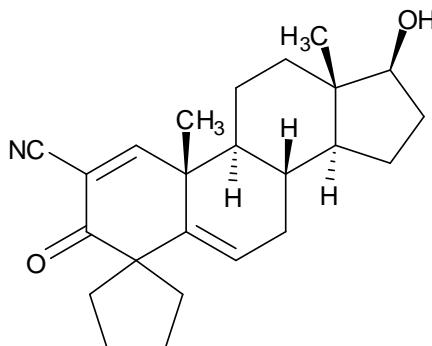
63318



63312



63314



63329

[000130] Os compostos desta descrição foram produzidos usando os métodos descritos a seguir e na seção de Exemplos (Exemplos 2 e 3). Esses métodos podem ser modificados e otimizados usando os princípios e as técnicas da química orgânica, aplicados por um especialista. Esses princípios e técnicas são ensinados, por exemplo, na publicação March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007), incorporada neste documento como referência.

II. Atividade biológica

[000131] Os compostos desta descrição foram testados quanto à inibição da produção de NO. Os resultados dos experimentos são mostrados nas figuras e na Tabela 1, a seguir. Os detalhes dos experimentos são fornecidos no Exemplo 1.

Tabela 1. Supressão da produção de NO induzida pela IFN γ

ID de trabalho	MW	RAW264.7 (IFN γ 20 ng/ml)	
		Cl ₅₀ NO	Cl ₅₀ WST-1
Curcumina	368,38	1,35 μ M	4 μ M
C0008	593,83	0,34 μ M	5 μ M
C0009	435,30	0,1 μ M	1 μ M
C0010	479,23	0,7 μ M	5 μ M
Resveratrol	456,70	> 10 μ M	> 10 μ M

ID de trabalho	MW	RAW264.7 (IFN γ 20 ng/ml)	
		Cl ₅₀ NO	Cl ₅₀ WST-1
R00141	253,30	3 μ M	> 10 μ M
R00142	281,35	1,2 μ M	> 10 μ M
R00142-1	267,32	1,6 μ M	> 10 μ M
DHEA	288,42	> 10 μ M	> 10 μ M
D0014	357,49	2,4 μ M	> 10 μ M
D0015	313,20	2,9 μ M	> 10 μ M
D0016	413,67	0,15 μ M	10 μ M
D0017	341,49	0,14 μ M	10 μ M
D0018	339,47	0,13 μ M	> 10 μ M
Hecogenina	472,66	> 10 μ M	> 10 μ M
H0001	449,26	0,15 μ M	2,5 μ M
63290	416,56	~3 μ M	~10 μ M
63291	460,61	~1,5 μ M	>10 μ M
63304	405,53	~30 nM	~400 nM
63311	361,48	~20 nM	~0,75 μ M
63313	393,57	~0,45 μ M	~2,5 μ M
63317	407,55	~70 nM	Ver figura 22
63318	363,49	~50 nM	Ver figura 23
63312	531,68	~3,5 μ M	> 200 nM
63314	443,59	~8 μ M	> 200 nM
63329	365,51	~60 nM	Ver figura 24

III. Doenças associadas a inflamações e/ou estresse oxidativo

[000132] A inflamação é um processo biológico que fornece resistência a organismos infecciosos ou parasitas, além de reparar tecidos danificados. A inflamação caracteriza-se normalmente por vasodilatação localizada, vermelhidão, inchaço e dor; recrutamento de leucócitos pa-

ra o local da infecção ou lesão, produção de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-1, e produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, como peróxido de hidrogênio, superóxido e peroxinitrito. Em estágios mais avançados da inflamação, a reconstrução de tecidos, angiogênese e formação de cicatrizes (fibrose) podem ocorrer como parte do processo de cura de ferimentos. Sob circunstâncias normais, a resposta inflamatória é regulada e temporária, e solucionada de maneira orquestrada depois que a infecção ou lesão é adequadamente tratada. Entretanto, a inflamação aguda pode ser excessiva e apresentar risco de morte caso esses mecanismos regulatórios não funcionem corretamente. Ou então, a inflamação pode se tornar crônica e causar danos cumulativos aos tecidos ou complicações sistêmicas.

[000133] Muitas doenças humanas sérias e sem tratamento estão associadas à desregulação dos processos inflamatórios, incluindo câncer, aterosclerose e diabetes, que não são tradicionalmente consideradas como quadros inflamatórios. No caso do câncer, os processos inflamatórios estão associados à formação dos tumores, progressão, metástase e resistência ao tratamento. A aterosclerose por muito tempo considerada um distúrbio do metabolismo de lipídeos é agora vista como um quadro predominantemente inflamatório, com participação considerável dos macrófagos ativos na formação e eventual ruptura de placas ateroscleróticas. Também já foi demonstrado que a ativação das vias de sinalização inflamatória exerce um papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina, bem como nos danos a tecidos periféricos, associados à hiperglicemia diabética. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, como superóxido, peróxido de hidrogênio, óxido nítrico e peroxinitrito, é uma das marcas registradas dos quadros inflamatórios. Evidências de desregulação na produção de peroxinitrito foram relatadas em uma série de doenças (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006;

Pall, 2007).

[000134] As doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus, psoríase e esclerose múltipla envolvem a ativação inadequada e crônica dos processos inflamatórios nos tecidos afetados, como resultado de uma disfunção dos mecanismos de autorreconhecimento, reconhecimento de corpos estranhos e resposta do sistema imune. Nas doenças degenerativas, como as doenças de Alzheimer ou de Parkinson, os danos neuronais estão correlacionados com a ativação da microglia e com níveis elevados de proteínas pró-inflamatórias como a óxido nítrico-sintase induzível (iNOS). A insuficiência crônica de órgãos, como insuficiência renal, insuficiência cardíaca, e doença pulmonar obstrutiva crônica, está intimamente associada com a presença de estresse oxidativo e inflamação crônica, que levam ao desenvolvimento de fibrose e perda eventual da função dos órgãos.

[000135] Muitos outros distúrbios envolvem estresse oxidativo e inflamação nos tecidos afetados, incluindo doenças inflamatórias do intestino; doenças inflamatórias da pele; mucosite relacionada à radioterapia e quimioterapia; doenças oculares, como uveíte, glaucoma, degeneração macular, e várias formas de retinopatia; fracasso e rejeição de transplante; lesões de isquemia-reperfusão; dor crônica; quadros degenerativos dos ossos e juntas, incluindo osteoartrite e osteoporose; asma e fibrose cística; distúrbios convulsivos; e quadros neuropsiquiátricos, incluindo esquizofrenia, depressão, transtorno bipolar, transtorno do estresse pós-traumático, transtornos de déficit de atenção; transtornos do espectro autista e transtornos alimentares, como anorexia nervosa. Acredita-se que a desregulação das vias de sinalização inflamatória seja um dos principais fatores relacionados com a patologia de doenças musculares crônicas, como distrofia muscular e várias formas de caquexia.

[000136] Uma série de doenças agudas com risco de morte também

está relacionada com a desregulação da sinalização inflamatória, incluindo insuficiência aguda de órgãos como pâncreas, rins, fígado ou pulmões; infarto do miocárdio ou síndrome coronária aguda, AVC, choque séptico, trauma, queimaduras graves e anafilaxia.

[000137] Muitas complicações de doenças infecciosas também envolvem a desregulação das respostas inflamatórias. Embora a resposta inflamatória sirva para eliminar patógenos invasores, quando excessiva, essa resposta inflamatória pode ser altamente destrutiva e, em alguns casos, causar danos aos tecidos infectados. Além disso, uma resposta inflamatória excessiva também pode levar a complicações sistêmicas, decorrentes da superprodução de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-1. Acredita-se que este seja um dos fatores responsáveis pela mortalidade em casos de gripe, síndrome respiratória aguda grave e sepse.

[000138] A expressão anormal ou excessiva da iNOS ou da ciclooxygenase-2 (COX-2) já foi associada à patogênese de muitas doenças. Por exemplo, é evidente que o NO é um mutagênico potente (Tamir and Tannebaum, 1996), inclusive capaz de ativar a COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Além disso, observou-se um aumento acentuado nos níveis da iNOS em tumores de cólon induzidos em ratos pelo uso do carcinógeno azoximetano (Takahashi *et al.*, 1997). Já foi demonstrado que diversos análogos sintéticos de triterpenoides do ácido oleanólico são inibidores potentes dos processos inflamatórios nas células, como a indução pela IFN γ da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e da COX-2 em macrófagos de camundongos. Ver Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), and Honda *et al.* (2002), todos incorporados neste documento como referências.

[000139] Em um aspecto, os compostos desta invenção caracterizam-se por sua capacidade de inibir a produção de óxido nítrico em células RAW 264.7 derivadas de macrófagos e induzidas por exposi-

ção ao interferon γ . Caracterizam-se também por sua capacidade de induzir a expressão de proteínas antioxidantes como a NQO1, e reduzir a expressão de proteínas pró-inflamatórias como a COX-2 e a óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Essas propriedades são relevantes para o tratamento de uma grande variedade de doenças envolvendo estresse oxidativo e desregulação de processos inflamatórios, incluindo câncer, mucosite causada por radioterapia ou quimioterapia, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, incluindo aterosclerose, lesões de isquemia-reperfusão, insuficiência aguda e crônica de órgãos, incluindo insuficiência renal e insuficiência cardíaca, doenças respiratórias, diabetes e complicações do diabetes, alergias graves, rejeição de transplantes, doença do enxerto-contra-hospedeiro, doenças neurodegenerativas, doenças dos olhos e da retina, dor aguda e crônica, doenças degenerativas dos ossos, incluindo osteoartrite e osteoporose, doenças inflamatórias do intestino, dermatite e outras doenças de pele, sepse, queimaduras, distúrbios convulsivos e distúrbios neuropsiquiátricos.

[000140] Independentemente da teoria, acredita-se que a ativação da via antioxidante/anti-inflamatória Keap1/Nrf2/ARE esteja envolvida nas propriedades anti-inflamatórias e anticarcinogênicas dos derivados do ácido oleanólico descritos nesta invenção.

[000141] Em outro aspecto, os compostos desta invenção podem ser usados para o tratamento de um indivíduo com um quadro causado por níveis elevados de estresse oxidativo em um ou mais tecidos. O estresse oxidativo resulta de níveis muito altos ou prolongados de espécies reativas de oxigênio, como superóxido, peróxido de hidrogênio, óxido nítrico e peroxinitrito (formado pela reação do óxido nítrico com o superóxido). O estresse oxidativo pode estar acompanhado por inflamação aguda ou crônica. O estresse oxidativo pode ser causado por disfunção mitocondrial; ativação de células imunes, como macrófagos

e neutrófilos; exposição aguda a um agente externo, como radiação ionizante ou um agente quimioterapêutico citotóxico (*por exemplo*, doxorrubicina); trauma ou outras lesões agudas aos tecidos; lesões de isquemia/reperfusão; baixa circulação ou anemia; hipóxia ou hiperóxia localizada ou sistêmica; níveis elevados de citocinas inflamatórias e outras proteínas relacionadas ao processo inflamatório; ou outros estados fisiológicos anormais, como hiperglicemia ou hipoglicemia.

[000142] Em modelos animais de muitos desses quadros, demonstrou-se que a estimulação da expressão da hemeoxigenase induzível (HO-1), um gene-alvo da via do Nrf2, exerce um efeito terapêutico considerável, inclusive em modelos de infarto do miocárdio, insuficiência renal, fracasso e rejeição de transplantes, AVC, doenças cardiovasculares e doenças autoimunes (*por exemplo*, Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006; Ishikawa *et al.*, 2001; Kruger *et al.*, 2006; Satoh *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005; Morse and Choi, 2005; Morse and Choi, 2002). Essa enzima decompõe as heme livres em ferro, monóxido de carbono (CO) e biliverdina (que é posteriormente convertida na potente molécula antioxidante, a bilirrubina).

[000143] Em outro aspecto, os compostos desta invenção podem ser usados na prevenção ou tratamento de danos aos tecidos ou insuficiência de órgãos, aguda e crônica, resultantes do estresse oxidativo exacerbado pela inflamação. Alguns exemplos de doenças que se enquadram nessa categoria incluem: insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, fracasso e rejeição de transplantes, insuficiência renal, pancreatite, doenças pulmonares fibróticas (fibrose cística e DPOC, entre outras), diabetes (inclusive as complicações), aterosclerose, lesões de isquemia-reperfusão, glaucoma, AVC, doenças autoimunes, autismo, degeneração macular e distrofia muscular. Por exemplo, no caso de autismo, os estudos sugerem que o aumento do estresse oxidativo no

sistema nervoso central pode contribuir para o desenvolvimento da doença (Chauhan and Chauhan, 2006).

[000144] Algumas evidências também associam o estresse oxidativo e a inflamação ao desenvolvimento e patologia de muitas outras doenças do sistema nervoso central, incluindo transtornos psiquiátricos como psicose, depressão grave e transtorno bipolar; distúrbios convulsivos, como a epilepsia; síndromes dolorosas e sensoriais, como enxaqueca, dor neuropática ou zunido; e síndromes comportamentais, como os transtornos de déficit de atenção. Ver, *por exemplo*, Dickerson *et al.*, 2007; Hanson *et al.*, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz *et al.*, 2007; Dudhgaonkar *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2002; Ruster *et al.*, 2005; McIver *et al.*, 2005; Sarchielli *et al.*, 2006; Kawakami *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2003, todos incorporados a este documento na forma de referências. Por exemplo, níveis elevados de citocinas inflamatórias, incluindo TNF, interferon- γ e IL-6, são associados com algumas doenças mentais importantes (Dickerson *et al.*, 2007). A ativação microglial também já foi associada com algumas doenças mentais importantes. Portanto, a regulação descendente de citocinas inflamatórias e a inibição da ativação excessiva da microglia podem ser benéficas para os pacientes como esquizofrenia, depressão grave, transtorno bipolar, transtornos do espectro autista e outros transtornos neuropsiquiátricos.

[000145] Da mesma forma, nas patologias que envolvem estresse oxidativo isolado ou exacerbado por inflamação, o tratamento pode contemplar a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêutica de um composto desta invenção, anteriormente ou posteriormente descrito. O tratamento pode ser administrado de forma preventiva, em antecipação a um estado previsível de estresse oxidativo (*por exemplo*, transplante de órgão ou administração de radioterapia a um paciente com câncer), ou administrado de forma terapêutica, em cenários

que envolvam quadros estabelecidos de estresse oxidativo e inflamação.

[000146] Os compostos desta invenção podem ser genericamente aplicados no tratamento de quadros inflamatórios como sepse, dermatite, doenças autoimunes e osteoartrite. Em um aspecto, os compostos desta invenção podem ser usados para tratar dores inflamatórias e/ou neuropáticas, por exemplo, pela indução do Nfr2 e/ou inibição do NF-κB.

[000147] Em um aspecto, os compostos desta invenção podem ser usados como moduladores inflamatórios antioxidantes (AIMs) com propriedades anti-inflamatórias potentes que imitam a atividade biológica das prostaglandinas ciclopentenônicas. Em uma das modalidades, os compostos desta invenção podem ser usados para controlar a produção de citocinas pró-inflamatórias, selecionando como alvos os resíduos de cisteínas regulatórias (RCRs) em proteínas que regulam a atividade transcricional dos fatores de transcrição redox-sensíveis. Já foi demonstrado que a ativação dos RCRs pelas cyPGs ou pelos AIMs é capaz de iniciar um programa de pró-resolução, no qual a atividade do fator de transcrição antioxidante e citoprotetor Nrf2 é altamente induzida, e as atividades dos fatores de transcrição pró-oxidantes e pró-inflamatórios NF-κB e das STATs são suprimidas. Isso aumenta a produção das moléculas antioxidantas e redutoras (*por exemplo*, NQO1, HO-1, SOD1 e/ou γ-GCS) e/ou diminui o estresse oxidativo e a produção de moléculas pró-oxidantes e pró-inflamatórias (*por exemplo*, iNOS, COX-2 e/ou TNF-α).

[000148] Em algumas modalidades, os compostos desta invenção podem ser usados no tratamento e prevenção de doenças como câncer; inflamação; doença de Alzheimer; mal de Parkinson; esclerose múltipla; autismo; esclerose lateral amiotrófica; doenças autoimunes como artrite reumatoide, lúpus e MS; doença inflamatória do intestino;

todas as outras doenças cuja patogênese envolve supostamente a produção excessiva de óxido nítrico ou prostaglandinas, e patologias envolvendo estresse oxidativo isolado, ou estresse oxidativo exacerbado por inflamação.

[000149] Outro aspecto da inflamação é a produção de prostaglandinas inflamatórias como a prostaglandina E. Essas moléculas promovem vasodilatação, extravasamento do plasma, dor localizada, elevação da temperatura e outros sintomas de inflamação. A forma induzível da enzima COX-2 é associada à produção dessas moléculas, e altos níveis de COX-2 já foram encontrados em tecidos inflamados. Consequentemente, a inibição da COX-2 pode reduzir muitos dos sintomas da inflamação, e muitos dos principais medicamentos anti-inflamatórios (*por exemplo*, ibuprofeno e celecoxibe), atuam inibindo a atividade da COX-2. Pesquisas recentes demonstraram, entretanto, que uma classe das prostaglandinas ciclopentenônicas (cyPGs) (*por exemplo*, 15-deoxiprostaglandina J2, conhecida como PGJ2) atua estimulando a resolução orquestrada da inflamação (*por exemplo*, Rajakarier *et al.*, 2007). A COX-2 também já foi associada à produção de prostaglandinas ciclopentenônicas. Consequentemente, a inibição da COX-2 pode interferir na resolução definitiva da inflamação, já que possivelmente causa a persistência de células imunes ativadas nos tecidos, levando a um quadro de inflamação latente e crônica. Talvez seja este o efeito responsável pelo aumento na incidência de doenças cardiovasculares nos pacientes que usam inibidores seletivos da COX-2 por longos períodos.

[000150] Em um aspecto, os compostos desta invenção podem ser usados para controlar a produção de citocinas pró-inflamatórias na célula, ativando seletivamente como alvos os resíduos de cisteínas reguladoras (RCRs) em proteínas que regulam a atividade dos fatores de transcrição redox-sensíveis. Já foi demonstrado que a ativação dos

RCRs pelas cyPGs é capaz de iniciar um programa de pró-resolução no qual a atividade do fator de transcrição antioxidante e citoprotetor Nrf2 é altamente induzida e as atividades dos fatores de transcrição pró-oxidantes e pró-inflamatórios NF-κB e dos STATs são suprimidas. Em algumas modalidades, isso aumenta a produção de moléculas antioxidantes e redutoras (NQO1, HO-1, SOD1, γ -GCS) e diminui o estresse oxidativo e a produção de moléculas pró-oxidantes e pró-inflamatórias (iNOS, COX-2, TNF- α). Em algumas modalidades, os compostos desta invenção podem fazer com que as células onde ocorre o evento inflamatório retornem a um estado não-inflamatório, promovendo a resolução da inflamação e limitando os danos aos tecidos envolvidos.

A. Câncer

[000151] Adicionalmente, os compostos desta descrição podem ser usados para induzir a apoptose em células tumorais, para induzir a diferenciação celular, inibir a proliferação de células cancerosas, inibir a resposta inflamatória e/ou exercer sua capacidade quimiopreventiva. Por exemplo, a invenção fornece novos compostos com uma ou mais das seguintes propriedades: (1) capacidade de induzir a apoptose e diferenciar células malignas e não malignas, (2) atividade em nível sub-micromolar ou nanomolar de inibição da proliferação de diversas células malignas ou pré-malignas, (3) capacidade de suprimir a síntese *de novo* da enzima inflamatória óxido nítrico sintase induzível (iNOS), (4) capacidade de inibir a ativação do NF-κB, e (5) capacidade de induzir a expressão da hemeoxigenase-1 (HO-1).

[000152] Níveis elevados de iNOS e COX-2 presentes em determinados tipos de câncer já foram associados à carcinogênese, e demonstrou-se que os inibidores da COX-2 podem reduzir a incidência de adenomas colônicos primários em humanos (Rostom *et al.*, 2007; Brown and DuBois, 2005; Crowel *et al.*, 2003). A iNOS é expressa nas

células supressoras mieloides (MDSCs) (Angulo *et al.*, 2000), e já foi demonstrado que a atividade da COX-2 nas células cancerosas resulta na produção da prostaglandina E₂ (PGE₂), que induz a expressão da arginase nas MDSCs (Sinha *et al.*, 2007). A arginase e a iNOS são enzimas que utilizam a L-arginina como substrato e produzem L-ornitina e ureia, e L-citrulina e NO, respectivamente. Já foi demonstrado que a depleção de arginina no microambiente tumoral causada pelas MDSCs, combinada à produção de NO e peroxinitrito, inibe a proliferação e induz a apoptose das células-T (Bronte *et al.*, 2003). Também já foi demonstrado que a inibição da COX-2 e da iNOS reduz o acúmulo de MDSCs, recupera a atividade citotóxica das células-T associadas aos tumores, e retarda o crescimento tumoral (Sinha *et al.*, 2007; Mazzoni *et al.*, 2002; Zhou *et al.*, 2007).

[000153] A inibição das vias de sinalização do NF-κB e do JAK/STAT é considerada uma estratégia de inibição da proliferação e indução da apoptose de células epiteliais cancerosas. A ativação do STAT3 e do NF-κB resulta na supressão da apoptose em células cancerosas e promoção da proliferação, invasão e metástase. Já foi demonstrado que muitos dos genes alvo desses processos têm sua transcrição regulada tanto pelo NF-κB quanto pelo STAT3 (Yu *et al.*, 2007).

[000154] Além de seus efeitos diretos nas células epiteliais cancerosas, o NF-κB e o STAT3 também têm efeitos sobre outras células do microambiente tumoral. Experimentos em modelos animais demonstraram que o NF-κB é necessário tanto para as células cancerosas quanto para as células hematopoiéticas para propagar os efeitos da inflamação sobre a iniciação e a progressão do câncer (Greten *et al.*, 2004). A inibição do NF-κB em células cancerosas e mieloides reduz o número e o tamanho, respectivamente, dos tumores resultantes. A ativação do STAT3 em células cancerosas resulta na produção de diversas citocinas (IL-6, IL-10) que suprimem a maturação de células den-

dríticas (DC) associadas a tumores. Além disso, o STAT3 é ativado pelas próprias citocinas das células dendríticas. A inibição do STAT3 em modelos de câncer em camundongos restaura a maturação das células dendríticas, promove imunidade antitumoral e inibe o crescimento dos tumores (Kortylewski *et al.*, 2005).

B. Tratamento de esclerose múltipla

[000155] Os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com esclerose múltipla (MS). Sabe-se que a esclerose múltipla é um quadro inflamatório do sistema nervoso central (Williams *et al.*, 1994; Merrill and Benvenist, 1996; Genain and Nauser, 1997). Com base em diversas investigações, há evidências que indicam que os mecanismos inflamatórios, oxidativos e/ou imunes estão envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla (Bagasra *et al.*, 1995; McGeer and McGeer, 1995; Simonian and Coyle, 1996; Kalschmidt *et al.*, 1997). Tanto os astrócitos reativos quanto a microglia ativada já foram citados como causas de doenças neurodegenerativas e doenças neuroinflamatórias; observa-se ênfase particular na microglia como células sintetizadoras de NO e prostaglandinas, como produtos das respectivas enzimas, iNOS e COX-2. A formação *De novo* dessas enzimas pode ser induzida por citocinas inflamatórias, como interferon- γ ou interleucina-1. Por sua vez, a produção excessiva de NO pode levar a uma sucessão de reações inflamatórias e/ou a danos oxidativos nas células e tecidos de muitos órgãos, inclusive neurônios e oligodendrócitos do sistema nervoso, com consequentes manifestações em quadros de doença de Alzheimer e esclerose múltipla, e possivelmente de mal de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica (Coyle and Puttfarcken, 1993; Beal, 1996; Merrill and Benvenist, 1996; Simonian and Coyle, 1996; Vodovotz *et al.*, 1996). Os dados epidemiológicos indicam que o uso crônico dos anti-inflamatórios não esteroides

(NSAID), que bloqueiam a síntese de prostaglandinas a partir do araquidonato, reduz consideravelmente o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer (McGeer *et al.*, 1996; Stewart *et al.*, 1997). Portanto, os agentes que bloqueiam a formação de NO e prostaglandinas podem ser usados em estratégias de prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas. As terapias candidatas para o tratamento bem sucedido desse tipo de doença normalmente precisam ser capazes de penetrar a barreira hematoencefálica. Ver, por exemplo, a Patente 2009/0060873 publicada nos EUA, integralmente incorporada neste documento como referência.

C. Neuroinflamação

[000156] A neuroinflamação envolve a ideia de que as respostas e ações microgliais e astrocitárias no sistema nervoso central tem características típicas das inflamações, e de que essas respostas são centrais para a patogênese e progressão de uma grande variedade de distúrbios neurológicos. Essa ideia surgiu no campo da doença de Alzheimer (Griffin *et al.*, 1989; Rogers *et al.*, 1988), revolucionando o entendimento da doença (Akiyama *et al.*, 2000). A aplicação dessas ideias já se estendeu a outras doenças neurodegenerativas (Eikelenboom *et al.*, 2002; Ishizawa and Dickson, 2001), doenças isquêmicas/tóxicas (Gehrmann *et al.*, 1995; Touzani *et al.*, 1999), biologia tumoral (Graeber *et al.*, 2002) e até ao desenvolvimento cerebral normal.

[000157] A neuroinflamação incorpora um amplo espectro de respostas celulares complexas que incluem a ativação da microglia e dos astrócitos, bem como a indução de citocinas, quimiocinas, proteínas complementares, proteínas de fase aguda, lesões oxidativas e processos moleculares relacionados. Esses eventos podem ter efeitos nocivos sobre o funcionamento dos neurônios, levando a lesões neuronais com posterior ativação da glia e, em última instância, neurodegeneração.

[000158] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com neuroinflamação.

D. Tratamento de insuficiência renal

[000159] Outro aspecto desta descrição refere-se a novos métodos e compostos para tratamento e prevenção de doenças renais. Ver o Pedido de Patente 12/352.473 dos Estados Unidos, integralmente incorporado a este documento como referência. A insuficiência renal, que resulta na depuração insatisfatória de resíduos metabólicos do sangue e em concentrações sanguíneas anormais de eletrólitos, é um problema médico de importância considerável em todo o mundo, principalmente nos países desenvolvidos. Diabetes e hipertensão estão entre as causas mais importantes da insuficiência renal crônica, mas esta também é associada a outros quadros como, por exemplo, lúpus. A insuficiência renal aguda pode ser causada pela exposição a determinados medicamentos (*por exemplo*, acetaminofeno) ou produtos químicos tóxicos, e também por lesões de isquemia-reperfusão associadas a quadros de choque ou procedimentos cirúrgicos como transplantes, e pode eventualmente resultar em insuficiência renal crônica. Em muitos pacientes, a insuficiência renal progride para um estágio em que o paciente precisa de diálise frequente ou transplante renal para continuar vivendo. Ambos os procedimentos são altamente invasivos e associados a efeitos colaterais importantes, além de outros problemas relacionados à qualidade de vida do paciente. Embora haja tratamentos eficazes para algumas das complicações da insuficiência renal, como hiperparatireoidismo e hiperfosfatemia, por exemplo, não há tratamentos disponíveis que desacelerem ou revertam a progressão sub-jacente da insuficiência renal. Portanto, quaisquer agentes que possam reduzir o comprometimento da função renal representariam um

avanço considerável no tratamento da insuficiência renal.

[000160] A inflamação contribui consideravelmente para a patologia da doença renal crônica. Há também uma forte conexão entre os mecanismos do estresse oxidativo e da disfunção renal. A via de sinalização do NF-κB tem um papel importante na progressão da doença renal crônica, já que o NF-κB regula a transcrição da MCP-1, uma quimiocina responsável pelo recrutamento de monócitos/macrófagos, o que resulta em uma resposta inflamatória que, em última instância, causa danos aos rins (Wardle, 2001). A via Keap1/Nrf2/ARE controla a transcrição de diversos genes que codificam enzimas antioxidantes, inclusive a heme oxigenase-1 (HO-1). A ablação do gene do Nrf2 em fêmeas de camundongo resulta no desenvolvimento de um quadro semelhante à glomerulonefrite por lúpus (Yoh *et al.*, 2001). Além disso, diversos estudos demonstraram que a expressão da HO-1 é induzida em resposta aos danos renais e à inflamação, e que essa enzima e seus respectivos produtos – a bilirrubina e o monóxido de carbono – têm um papel importante na proteção dos rins (Nath *et al.*, 2006).

[000161] O glomérulo e a cápsula de Bowman que o circunda constituem a unidade funcional básica dos rins. A taxa de filtração glomerular (GFR) é a medida padrão da função renal. A depuração de creatinina é frequentemente usada para medir a GFR. Entretanto, o nível sérico de creatinina é normalmente usado como uma medida alternativa à depuração de creatinina. Por exemplo, níveis excessivos de creatinina sérica geralmente são aceitos como indicadores de função renal inadequada, e a redução da creatinina sérica ao longo do tempo é aceita como indicador de melhora da função renal. Os níveis normais de creatinina no sangue ficam aproximadamente entre 0,6 e 1,2 miligrama (mg) por decilitro (dl) em machos adultos e 0,5 a 1,1 miligrama por decilitro em fêmeas adultas.

[000162] Pode ocorrer lesão renal aguda após isquemia-reperfusão,

tratamento com determinados agentes farmacológicos, como cisplatina e rapamicina, e injeção intravenosa de radiocontraste usado em exames de diagnóstico por imagem. Assim como na doença renal crônica, a inflamação e o estresse oxidativo também contribuem para a patologia da lesão renal aguda. O mecanismo molecular subjacente da nefropatia induzida por radiocontraste ainda não está bem explicado; entretanto, é provável que uma combinação de eventos, incluindo a vasoconstrição prolongada, a autorregulação renal e a toxicidade direta do meio de contraste, contribua para a ocorrência da insuficiência renal (Tumlin *et al.*, 2006). A vasoconstrição resulta na diminuição do fluxo sanguíneo nos rins, o que causa isquemia-reperfusão e a produção de espécies reativas de oxigênio. A HO-1 é intensamente induzida sob essas condições e, conforme demonstrado, previne lesões de isquemia-reperfusão em diferentes órgãos, inclusive nos rins (Nath *et al.*, 2006). Essa proteção conferida pela indução da HO-1 foi especificamente demonstrada em um modelo de nefropatia induzida por radiocontraste em ratos (Goodman *et al.*, 2007). A reperfusão também induz uma resposta inflamatória, parcialmente relacionada à ativação da sinalização do NF-κB (Nichols, 2004). O NF-κB já foi proposto como alvo de estratégias terapêuticas para prevenção de danos aos órgãos (Zingarelli *et al.*, 2003).

[000163] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com insuficiência renal.

E. Doença cardiovascular

[000164] Os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com doença cardiovascular. Ver o Pedido de Patente 12/352.473 dos Estados Unidos, integralmente incorporado a este documento como referência. A doença cardiovascular

está entre as causas mais importantes de mortalidade em todo o mundo e é a principal causa de mortalidade em muitos países desenvolvidos. A etiologia da doença cardiovascular é complexa, mas a maioria das causas está relacionada ao suprimento inadequado ou completamente interrompido de sangue a um órgão ou tecido crítico. Frequentemente, esses quadros surgem a partir da ruptura de uma ou mais placas ateroscleróticas, o que leva à formação de trombos que bloqueiam o fluxo sanguíneo em um vaso importante. Essa trombose é a causa principal dos ataques cardíacos, nos quais uma ou mais artérias coronárias ficam bloqueadas e o fluxo sanguíneo para o coração é interrompido. A isquemia resultante danifica profundamente o tecido cardíaco, tanto pela falta de oxigênio durante o evento isquêmico quanto pela formação excessiva de radicais livres após o restabelecimento do fluxo sanguíneo (fenômeno conhecido como lesão de isquemia-reperfusão). Danos semelhantes ocorrem no cérebro durante um derrame trombótico, quando uma artéria ou outro vaso importante do cérebro é bloqueado por trombose. Derrames hemorrágicos, por outro lado, envolvem ruptura de um vaso sanguíneo e sangramento nos tecidos cerebrais adjacentes. Isso cria estresse oxidativo nas áreas mais próximas à hemorragia, devido à presença de grandes quantidades de hemes livres e de outras espécies reativas, e isquemia em outras partes do cérebro devido ao comprometimento do fluxo sanguíneo. A hemorragia subaracnoide, frequentemente acompanhada por vasoespasmose cerebral, também causa lesões de isquemia-reperfusão no cérebro.

[000165] Uma outra possibilidade é que a aterosclerose seja tão extensa nos vasos sanguíneos importantes a ponto de provocar estenose (estreitamento das artérias), tornando cronicamente insuficiente o fluxo sanguíneo para órgãos críticos (inclusive o coração). Essa isquemia crônica pode levar a danos de vários tipos nos órgãos finais,

inclusive hipertrofia cardíaca associada à insuficiência cardíaca congestiva.

[000166] A aterosclerose, um defeito subjacente que leva a formas diferentes de doença cardiovascular, ocorre quando um defeito físico ou lesão no revestimento (endotélio) de uma artéria desencadeia uma resposta inflamatória envolvendo a proliferação de células do músculo liso vascular e a infiltração de leucócitos nas áreas afetadas. Eventualmente, pode-se formar uma lesão complicada, conhecida como placa aterosclerótica, composta pelas células mencionadas anteriormente, combinadas com depósitos de lipoproteínas carregadoras de colesterol e com outros materiais (e.g., Hansson *et al.*, 2006).

[000167] Os tratamentos farmacêuticos para doença cardiovascular incluem tratamentos preventivos, incluindo o uso de medicamentos para reduzir a pressão arterial ou os níveis circulantes de colesterol e lipoproteínas, e tratamentos para reduzir as tendências à aderência de plaquetas e outras células sanguíneas (reduzindo assim a taxa de progressão da placa e o risco de formação de trombos). Mais recentemente, foram desenvolvidos medicamentos como a estreptoquinase e os ativadores de plasminogênio tecidual, que são usados para dissolver os trombos e restabelecer o fluxo sanguíneo. Os tratamentos cirúrgicos incluem revascularização do miocárdio para criar um abastecimento sanguíneo alternativo, angioplastia com balão para comprimir o tecido da placa e aumentar o diâmetro do lúmen arterial, e endarterectomia carotídea para remover o tecido da placa da artéria carótida. Esses tratamentos, principalmente a angioplastia com balão, podem ser complementados com o uso de stents, ou seja, tubos expansíveis desenvolvidos para proporcionar suporte às paredes arteriais nas áreas afetadas e manter a abertura dos vasos. Recentemente, tornou-se comum o uso de stents farmacológicos para prevenir a reestenose (reestreitamento das artérias) pós-cirúrgica nas áreas afetadas.

Esses dispositivos são stents comuns, recobertos por uma matriz de biopolímero compatível contendo um medicamento que inibe a proliferação das células (*por exemplo*, paclitaxel ou rapamicina). O polímero permite a liberação lenta e localizada do medicamento na área afetada com exposição mínima dos tecidos não envolvidos. Apesar dos benefícios consideráveis oferecidos por essas abordagens, a mortalidade por doenças cardiovasculares permanece alta e ainda existem muitas necessidades não atendidas para o tratamento.

[000168] Conforme mencionado anteriormente, já foi demonstrado que a indução da HO-1 pode trazer benefícios em uma variedade de modelos de doenças cardiovasculares, e os baixos níveis de expressão da HO-1 já foram clinicamente correlacionados com a elevação do risco de doenças cardiovasculares. Os compostos desta invenção, portanto, podem ser usados no tratamento ou prevenção de uma série de doenças cardiovasculares incluindo, entre outras, aterosclerose, hipertensão, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca crônica, AVC, hemorragia subaracnoide e reestenose.

F. Diabetes

[000169] O diabetes é uma doença complexa, caracterizada pela incapacidade do organismo de regular os níveis circulantes de glicose. Ver o Pedido de Patente dos Estados Unidos 12/352.473, integralmente incorporado a este documento como referência. Essa incapacidade pode resultar da falta de insulina, um hormônio peptídico que regula a produção e a absorção de glicose em diversos tecidos. Essa deficiência de insulina compromete a capacidade dos músculos, da gordura e de outros tecidos de absorver a glicose adequadamente, o que leva ao quadro de hiperglicemia (níveis muito altos de glicose no sangue). Normalmente, essa deficiência de insulina resulta de uma produção inadequada nas ilhotas pancreáticas. Na maioria dos casos, isso resulta da destruição autoimune dessas células, em um quadro conhecido

como diabetes tipo 1 ou diabetes juvenil, ou pode também resultar de trauma físico ou outras causas.

[000170] O diabetes também pode surgir quando as células dos músculos ou do tecido adiposo não respondem bem à insulina, o que faz com que não absorvam corretamente a glicose, resultando em hiperglicemia. Esse fenômeno é conhecido como resistência à insulina e o quadro resultante é denominado diabetes tipo 2. O diabetes tipo 2, variação mais comum da doença, é frequentemente associado à obesidade e à hipertensão. A obesidade está associada a um estado inflamatório do tecido adiposo que exerce um papel supostamente importante no desenvolvimento da resistência à insulina (*por exemplo*, Hotamisligil, 2006; Guilherme *et al.*, 2008).

[000171] O diabetes já foi associado a danos em muitos tecidos, principalmente devido à hiperglicemia (e hipoglicemia, que pode resultar de doses excessivas ou incorretamente espaçadas de insulina), uma fonte considerável de estresse oxidativo. Insuficiência renal crônica, retinopatia, neuropatia periférica, vasculite periférica e desenvolvimento de úlceras dérmicas, com ou sem cicatrização demorada, estão entre as complicações mais comuns do diabetes. Devido à capacidade de proteger contra o estresse oxidativo, principalmente pela indução da expressão da HO-1, os compostos desta invenção podem ser usados no tratamento de muitas complicações do diabetes. Conforme mencionado anteriormente (Cai *et al.*, 2005), suspeita-se que a inflamação crônica e o estresse oxidativo no fígado sejam os principais fatores contribuintes para o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Além disso, os agonistas do PPAR γ como, por exemplo, as tiazolidinedionas, são capazes de reduzir a resistência à insulina e são tratamentos comprovadamente eficazes para o diabetes tipo 2.

[000172] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta

invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com neuroinflamação.

[000173] O efeito do tratamento do diabetes pode ser avaliado conforme descrito a seguir. A eficácia, tanto biológica quanto clínica, da modalidade de tratamento deve ser avaliada, se possível. Por exemplo, a doença manifesta-se pelo aumento dos níveis de açúcar no sangue e, portanto, a eficácia biológica pode ser avaliada, por exemplo, por meio da observação do retorno dos níveis de glicose ao normal. A observação de desfechos clínicos indicativos de regeneração de células-b após, por exemplo, um período de 6 meses, também pode indicar a eficácia clínica do regime de tratamento.

[000174] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com diabetes.

G. Artrite reumatoide

[000175] Os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide. Normalmente, os primeiros sinais da artrite reumatoide aparecem na camada de revestimento sinovial, com a proliferação dos fibroblastos sinoviais e sua adesão à superfície articular na extremidade da articulação (Lipsky, 1998). Subsequentemente, os macrófagos, as células T e outras células inflamatórias são enviadas para a articulação, onde produzem uma série de mediadores, incluindo as citocinas interleucina-1 (IL-1), que contribuem para as sequelas crônicas que levam à destruição do tecido ósseo e da cartilagem, e o fator de necrose tumoral (TNF- α), que exerce um papel importante na inflamação (Dinarello, 1998; Arend and Dayer, 1995; van den Berg, 2001). A concentração da IL-1 no plasma apresenta-se consideravelmente mais alta em pacientes com artrite reumatoide do que em indivíduos saudáveis e os níveis plasmáticos da IL-1 correlacionam-se de forma evidente com a atividade da doença

(Eastgate *et al.*, 1988). Além disso, os níveis da IL-1 no fluido sinovial correlacionam-se com diversas características radiológicas e histológicas da artrite reumatoide (Kahle *et al.*, 1992; Rooney *et al.*, 1990).

[000176] Em articulações normais, os efeitos dessa e de outras citocinas pró-inflamatórias são equilibrados por uma série de citocinass anti-inflamatórias e fatores regulatórios (Burger and Dayer, 1995). A importância desse equilíbrio de citocinas pode ser vista nos pacientes com artrite reumatoide juvenil, que apresentam febre com elevações cíclicas de temperatura ao longo do dia (Prieur *et al.*, 1987). Após cada pico de febre, um fator que bloqueia os efeitos da IL-1 pode ser encontrado no soro e na urina. Esse fator foi isolado, clonado e identificado como antagonista do receptor da IL-1 (IL-1ra), membro da família de genes da IL-1 (Hannum *et al.*, 1990). O IL-1ra, como o próprio nome indica, é um antagonista de receptores naturais que compete com a IL-1 para se ligar aos receptores tipo I da IL-1 e, consequentemente, bloqueia os efeitos da IL-1 (Arend *et al.*, 1998). Um excesso de 10 a 11 vezes nos níveis de IL-1ra pode ser necessário para efetivamente bloquear a IL-1; entretanto, células sinoviais isoladas de pacientes com artrite reumatoide não parecem produzir IL-1ra para contrabalancear os efeitos da IL-1 (Firestein *et al.*, 1994; Fujikawa *et al.*, 1995).

H. Artrite psoriática

[000177] A psoríase é um distúrbio inflamatório e proliferativo da pele, com prevalência de 1,5-3%. Aproximadamente 20% dos pacientes com psoríase desenvolvem uma forma característica de artrite com diferentes padrões (Gladman, 1992; Jones *et al.*, 1994; Gladman *et al.*, 1995). Alguns indivíduos manifestam primeiramente os sintomas articulares, mas, na maioria deles, a psoríase aparece antes. Cerca de um terço dos pacientes apresenta exacerbação simultânea da doença na pele e nas articulações (Gladman *et al.*, 1987), e há uma relação topográfica entre as manifestações da doença nas unhas e na articu-

lação interfalangeal distal (Jones *et al.*, 1994; Wright, 1956). Embora os processos inflamatórios que envolvem a pele, as unhas e as articulações ainda não tenham sido elucidados, sabe-se que existe uma patologia mediada por mecanismos imunológicos associada.

[000178] A artrite psoriática é uma artropatia inflamatória crônica, caracterizada pela associação da artrite com a psoríase, que foi reconhecida como entidade clínica distinta da artrite reumatoide em 1964 (Blumberg *et al.*, 1964). Estudos subsequentes revelaram que a artrite psoriática compartilha uma série de características genéticas, patogênicas e clínicas com outras espondiloartropatias, um grupo de doenças que inclui espondilite anquilosante, artrite reativa e artrite enteropática (Wright, 1979). A ideia de que a artrite psoriática pertence ao grupo das espondiloartropatias ganhou recentemente ainda mais respaldo após a publicação de estudos de imagem que demonstram entesite generalizada, incluindo a artrite psoriática, mas não a artrite reumatoide (McGonagle *et al.*, 1999; McGonagle *et al.*, 1998). Mais especificamente, a entesite já foi identificada como um dos primeiros eventos que ocorrem na artrite psoriática, levando à remodelação óssea e anquilose da coluna, bem como sinovite articular quando as enteses inflamadas ficam próximas às articulações periféricas. Entretanto, a associação entre a entesite e as manifestações clínicas da artrite psoriática ainda está pouco esclarecida, já que esta última pode apresentar padrões bastante heterogêneos de envolvimento das articulações, com diferentes graus de severidade (Marsal *et al.*, 1999; Salvarani *et al.*, 1998). Portanto, outros fatores podem ser considerados relevantes para as diferentes características da artrite psoriática, mas apenas alguns deles (como a expressão da molécula HLA-B27, intimamente associada com a doença axial) já foram identificados. Consequentemente, ainda é difícil mapear as manifestações da doença a ponto de identificar mecanismos patogênicos específicos, o que faz com que o tra-

tamento desses quadros continue sendo predominantemente empírico.

[000179] Alguns estudos de famílias sugeriram que existe contribuição genética para o desenvolvimento da artrite psoriática (Moll and Wright, 1973). Considera-se que outras formas inflamatórias e crônicas de artrite, como a espondilite anquilosante e a artrite reumatoide, apresentam bases genéticas complexas. Entretanto, o componente genético da artrite psoriática é difícil de avaliar, por diversos motivos. Há evidências convincentes de que existe uma predisposição genética para a psoríase isolada, que pode mascarar os fatores genéticos relevantes para o desenvolvimento da artrite psoriática. Embora a maior parte das pessoas considere a artrite psoriática uma doença distinta, às vezes existe uma sobreposição fenotípica com a artrite reumatoide e a espondilite anquilosante. Além disso, a própria artrite psoriática não é um quadro homogêneo e diversos subgrupos já foram propostos.

[000180] Quantidades elevadas do TNF- α já foram relatadas, tanto na pele com psoríase (Ettehadi *et al.*, 1994) quanto no fluido sinovial (Partsch *et al.*, 1997). Estudos recentes demonstraram os benefícios de tratamentos anti-TNF em casos de artrite psoriática (Mease *et al.*, 2000) e espondilite anquilosante (Brandt *et al.*, 2000).

[000181] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com artrite psoriática.

I. Artrite reativa

[000182] Na artrite reativa, o mecanismo dos danos articulares ainda não foi esclarecido, mas é provável que as citocinas exerçam um papel crítico. Há relatos de perfil Th1 predominante, altos níveis de interferon gama (IFN- γ) e baixos níveis de interleucina 4 (IL-4) (Lahesmaa *et al.*, 1992; Schlaak *et al.*, 1992; Simon *et al.*, 1993; Schlaak *et al.*, 1996; Kotake *et al.*, 1999; Ribbens *et al.*, 2000), mas diversos estudos de-

monstraram predominância relativa da IL-4 e da IL-10, e ausência relativa do IFN- γ e do fato de necrose tumoral alfa (TNF- α) na membrana (Simon *et al.*, 1994; Yin *et al.*, 1999) e no fluido sinovial (Yin *et al.*, 1999; Yin *et al.*, 1997) de pacientes com artrite reativa em comparação a pacientes com artrite reumatoide. Um nível mais baixo de secreção de TNF- α em pacientes com artrite reativa em comparação aos pacientes com artrite reumatoide também foi relatado após a estimulação ex vivo de células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMC) (Braun *et al.*, 1999).

[000183] Alguns argumentos afirmam que a eliminação de bactérias associadas à artrite reativa requer a produção de níveis apropriados de IFN- γ e TNF- α , enquanto IL-10 atua suprimindo essas respostas (Autenrieth *et al.*, 1994; Sieper and Braun, 1995). A IL-10 é uma citocina regulatória que inibe a síntese da IL-12 e do TNF- γ por macrófagos ativados (de Waal *et al.*, 1991; Hart *et al.*, 1995; Chomarat *et al.*, 1995) e do IFN- γ pelas células T (Macatonia *et al.*, 1993).

[000184] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com artrite reativa.

J. Artrite enteropática

[000185] Normalmente, a artrite enteropática ocorre em combinação com doenças inflamatórias do intestino, como doença de Crohn ou colite ulcerativa. Pode também afetar a coluna e as articulações sacroilíacas. A artrite enteropática envolve as articulações periféricas, normalmente nas extremidades inferiores, como joelhos e tornozelos. O quadro frequentemente envolve apenas algumas poucas articulações e pode acompanhar de perto o quadro intestinal. Isso ocorre em aproximadamente 11% dos pacientes com colite ulcerativa e 21% dos pacientes com doença de Crohn. A sinovite é geralmente autolimitada e

não deformante.

[000186] As artropatias enteropáticas incluem uma série de quadros reumatológicos com uma associação a patologias gastrointestinais. Esses quadros incluem artrite reativa (ou seja, relacionada a infecções) causada por bactérias (por exemplo, Shigella, Salmonella, Campylobacter, espécies de Yersinia, Clostridium difficile), parasitas (por exemplo, Strongyloides stercoralis, Taenia saginata, Giardia lamblia, Ascaris lumbricoides, espécies de Cryptosporidium), e espondiloartropatias associadas a doenças inflamatórias intestinais. Outros quadros e distúrbios incluem bypass intestinal (jejunoileal), artrite, doença celíaca, doença de Whipple e colite colagenosa.

[000187] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com artrite enteropática.

K. Artrite reumatoide juvenil

[000188] A artrite reumatoide juvenil, um termo que descreve a forma de artrite mais prevalente entre as crianças, aplica-se a uma família de doenças caracterizadas por inflamação crônica e hipertrofia das membranas sinoviais. O termo apresenta pontos de intersecção, sem ser completamente sinônimo, com a família de doenças denominadas artrite crônica juvenil e/ou artrite idiopática juvenil na Europa.

[000189] Os sistemas imunitários inato e adaptativo usam diversos tipos de células, uma ampla gama de superfícies celulares e proteínas secretadas e redes interconectadas de retroalimentação positiva e negativa (Lo *et al.*, 1999). Além disso, embora possam, em teoria, ser separados, os ramos inato e adaptativo do sistema imunológico são funcionalmente interligados (Fearon and Locksley, 1996), e os eventos patológicos que ocorrem nesses pontos de intersecção são provavelmente bastante relevantes para o nosso entendimento da patogênese

das formas adulta e infantil da artrite crônica (Warrington, *et al.*, 2001).

[000190] A artrite reumatoide juvenil poliarticular é um subtipo clínico distinto, caracterizado por inflamação e proliferação sinovial em múltiplas articulações (quatro ou mais), incluindo as pequenas articulações das mãos (Jarvis, 2002). Esse subtipo de artrite reumatoide juvenil pode ser grave, devido ao envolvimento de múltiplas articulações e sua capacidade de progredir rapidamente ao longo do tempo. Embora clinicamente distinta, a artrite reumatoide juvenil não é homogênea, e os pacientes apresentam diferentes manifestações, idades de início, prognósticos e respostas terapêuticas. Essas diferenças refletem a variabilidade da natureza dos ataques imunológicos e inflamatórios que podem ocorrer em doenças como essa (Jarvis, 1998).

[000191] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide juvenil.

L. Artrite inflamatória inicial

[000192] Os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com artrite inflamatória inicial. A manifestação clínica das diferentes artropatias inflamatórias é semelhante nos estágios iniciais dessas doenças. Consequentemente, muitas vezes é difícil distinguir os pacientes com risco de desenvolver um quadro grave e persistente de sinovite, que leva a danos erosivos nas articulações, daqueles em que a artrite apresenta um quadro mais autolimitado. Essa distinção é muito importante para estabelecer uma estratégia terapêutica correta, tratando agressivamente os pacientes com doença erosiva e evitando toxicidades desnecessárias nos pacientes com quadros mais autolimitados. Os critérios clínicos atuais para o diagnóstico de artropatias erosivas como, por exemplo, artrite reumatoide, são menos eficazes nos estágios iniciais da doença, e os marcado-

res tradicionais de atividade da doença, como contagens de articulações e resposta de fase aguda, não identificam corretamente os pacientes com maior probabilidade de apresentar resultados insatisfatórios (Harrison *et al.*, 1998). Os parâmetros que refletem os eventos patológicos ocorridos no sinóvio provavelmente têm maior valor prognóstico.

[000193] Os esforços recentes para identificar os fatores preditivos de resultados insatisfatórios em estágios iniciais da artrite inflamatória detectaram a presença de autoanticorpos específicos da artrite reumatoide, particularmente anticorpos contra peptídeos citrulinados, a serem associados com quadros erosivos e persistentes da doença nas coortes com artrite inflamatória inicial. Com base nisso, um peptídeo citrulinado cíclico (CCP) foi desenvolvido para ajudar na identificação de anticorpos anti-CCP no soro dos pacientes. Usando essa metodologia, demonstrou-se que a presença de anticorpos anti-CCP é específica e sensível para artrite reumatoide, é possível fazer a distinção entre artrite reumatoide e outras artropatias, e potencialmente prever quadros erosivos e persistentes de sinovite antes da respectiva manifestação clínica. Outro fator importante é que os anticorpos anti-CCP são frequentemente detectáveis no soro, muitos anos antes dos sintomas clínicos, o que sugere que esses anticorpos podem refletir alguns eventos imunológicos subclínicos (Nielen *et al.*, 2004; Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, 2003).

M. Espondilite anquilosante

[000194] A espondilite anquilosante é uma subcategoria dentro da classificação mais ampla das doenças denominadas espondiloartropatias. Os pacientes acometidos com os diversos tipos de espondiloartropatia apresentam etiologias que frequentemente variam bastante, desde infecções bacterianas até heranças genéticas. Mesmo assim, em todos os subgrupos, o resultado final do processo patológico é a artrite axial. Apesar das diferenças clínicas observadas nos estágios

iniciais das diversas populações de pacientes, muitos deles acabam apresentando um quadro quase idêntico cerca de 10 a 20 anos após o início da doença. Estudos recentes sugerem que o tempo médio até o diagnóstico clínico da espondilite anquilosante desde o início da doença é de 7,5 anos (Khan, 1998). Os mesmos estudos sugerem que as espondiloartropatias podem apresentar uma prevalência próxima à da artrite reumatoide (Feldtkeller *et al.*, 2003; Doran *et al.*, 2003).

[000195] A espondilite anquilosante é um distúrbio reumático inflamatório sistêmico do esqueleto axial, com ou sem manifestações extraesqueléticas. As articulações sacroilíacas e a coluna são as principais áreas afetadas, mas também podem estar envolvidas as articulações do quadril e dos ombros e, menos frequentemente, articulações periféricas ou determinadas estruturas extra-articulares como os olhos, o sistema circulatório, o sistema nervoso e o sistema gastrointestinal. A etiologia ainda não foi totalmente elucidada (Wordsworth, 1995; Calin and Taurog, 1998). A doença está intimamente associada com o importante alelo de classe I (MHC I) de histocompatibilidade HLA-B27 (Calin and Taurog, 1998). A espondilite anquilosante afeta os indivíduos na juventude e é uma doença muito temida, que pode causar dor crônica e danos irreversíveis aos tendões, articulações e ossos (Brewerton *et al.*, 1973a; Brewerton *et al.*, 1973b; Schlosstein *et al.*, 1973). A espondilite anquilosante pode ocorrer isolada ou em associação com outra forma de espondiloartropatia, como artrite reativa, psoríase, artrite psoriática, entesite, colite ulcerativa, síndrome do intestino irritável ou doença de Crohn, caso em que é classificada como espondilite anquilosante secundária.

[000196] Normalmente, os locais afetados incluem as articulações discovertebral, apofisária, costovertebral e costotransversa da coluna, e as estruturas ligamentares paravertebrais. A inflamação das enteses, que são áreas de ligação musculotendinosa e ligamentar aos ossos,

também é um fator importante nessa doença (Calin and Taurog, 1998). Sabe-se que o local da entesite é infiltrado por células plasmáticas, linfócitos e células polimorfonucleares. O processo inflamatório frequentemente resulta em anquilose gradual, fibrosa e óssea (Ball, 1971; Khan, 1990).

[000197] O diagnóstico tardio é comum porque os sintomas são normalmente atribuídos a problemas de coluna mais comuns. A perda drástica de flexibilidade na coluna lombar é um dos primeiros sinais da espondilite anquilosante. Outros sintomas comuns incluem dor crônica e rigidez na parte inferior da coluna, geralmente começando onde a lombar se une com a pelve, ou quadril. Embora a maioria dos sintomas comecem na lombar ou na região sacroilíaca, o pescoço e a coluna dorsal também podem estar envolvidos. A artrite também pode ocorrer nos ombros, no quadril e nos pés. Alguns pacientes apresentam inflamação dos olhos, e casos mais graves devem ser observados para verificação de envolvimento das válvulas cardíacas.

[000198] A manifestação mais frequente é a dor nas costas, mas a doença pode começar de forma atípica nas articulações periféricas - principalmente nas crianças e mulheres - e, raramente, com irite aguda (uveíte anterior). Outros sintomas e sinais iniciais são limitação da expansão torácica devido a envolvimento costovertebral difuso, febre de baixo grau, fadiga, anorexia, perda de peso e anemia. Dor nas costas recorrente - geralmente noturna e de intensidade variável - também pode ser uma queixa eventual, pois a rigidez matinal é normalmente aliviada pela atividade física. A postura flexionada ou inclinada alivia a dor nas costas e o espasmo muscular paraespinhal; consequentemente, é comum observar um certo grau de cifose nos pacientes não tratados.

[000199] As manifestações sistêmicas ocorrem em 1/3 dos pacientes. Recorrente e normalmente autolimitada, a irite aguda (uveíte ante-

rior) raramente é prolongada e grave o suficiente para comprometer a visão. Sinais neurológicos podem eventualmente resultar da radiculite de compressão ou dor ciática, fratura vertebral ou subluxação, e síndrome da cauda equina (que consistem em impotência, incontinência urinária noturna, sensação diminuída na bexiga e no reto e ausência de reflexos aquileus). As manifestações cardiovasculares podem incluir insuficiência aórtica, angina, pericardite e anormalidades eletrocardiográficas. Raramente, pode ocorrer fibrose do lobo pulmonar superior, com cavitação ocasional, que pode ser confundida com tuberculose, e complicada por infecção por aspérigo.

[000200] A espondilite anquilosante é caracterizada por acessos leves a moderados de espondilite ativa, alternados com períodos de inflamação quase ou totalmente inativa. O tratamento adequado, para a maioria dos pacientes, resulta em mínima ou nenhuma incapacidade e permite uma vida plena e produtiva, apesar da rigidez na coluna. Às vezes, a evolução é grave e progressiva, resultando em deformidades pronunciadas e incapacitantes. O prognóstico é bastante negativo para os pacientes com irite refratária e para os raros casos de amiloidose secundária.

[000201] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com artrite espondilite anquilosante.

N. Colite ulcerativa

[000202] A colite ulcerativa é uma doença que causa inflamação e feridas, conhecidas como úlceras, no revestimento do intestino grosso. A inflamação geralmente ocorre no reto e na parte inferior do cólon, mas pode afetar toda a extensão deste último. A colite ulcerativa raramente acomete o intestino delgado, exceto a porção final deste, denominada íleo terminal. A colite ulcerativa também é conhecida como

colite ou proctite. A inflamação faz com que o cólon se esvazie frequentemente, causando diarreia. As úlceras se formam em locais onde a inflamação causa a morte das células do revestimento do cólon; as úlceras sangram e produzem pus.

[000203] A colite ulcerativa é uma doença inflamatória do intestino, nome geral para as doenças que causam inflamações nos intestinos delgado e grosso. A colite ulcerativa pode ser difícil de diagnosticar, porque os sintomas são semelhantes aos de outros distúrbios intestinais e outro tipo de doença inflamatória do intestino, a doença de Crohn. A doença de Crohn é diferente da colite ulcerativa porque a primeira causa uma inflamação mais profunda na parede intestinal. Além disso, a doença de Crohn geralmente ocorre no intestino delgado, embora possa também ocorrer na boca, esôfago, estômago, duodeno, intestino grosso, apêndice e ânus.

[000204] A colite ulcerativa pode ocorrer em pessoas de qualquer idade, mas normalmente começa entre os 15 e 30 anos e, menos frequentemente, entre os 50 e 70 anos. As crianças e adolescentes às vezes desenvolvem a doença. A colite ulcerativa acomete homens e mulheres igualmente, e parece ter algum tipo de predisposição genética. Há muitas teorias sobre as causas da colite ulcerativa, mas nenhum deles foi comprovada. A teoria mais conhecida é a de que o sistema imunológico reage a um vírus ou bactéria, causando inflamação contínua da parede intestinal. Os indivíduos com colite ulcerativa apresentam anomalias do sistema imunológico, mas os médicos não sabem se essas anomalias são uma causa ou uma consequência da doença. A colite ulcerativa não é causada por estresse emocional nem por sensibilidade a determinados tipos de alimentos ou produtos industrializados, mas esses fatores podem desencadear os sintomas em algumas pessoas.

[000205] Os sintomas mais comuns da colite ulcerativa são dor ab-

dominal e diarreia com sangue. Os pacientes também podem apresentar fadiga, perda de peso, perda de apetite, sangramento retal e perda de fluidos corporais e nutrientes. Cerca de metade dos pacientes apresenta sintomas leves. Outros apresentam febre frequente, diarreia com sangue e cólicas abdominais intensas. A colite ulcerativa também pode causar problemas como artrite, inflamação nos olhos, doenças do fígado (hepatite, cirrose e colangite esclerosante primária). Ninguém sabe ao certo por que os problemas ocorrem fora do cólon. Os cientistas acreditam que essas complicações possam ocorrer quando o sistema imunológico desencadeia processos inflamatórios em outras partes do corpo. Alguns desses problemas desaparecem depois que a colite é tratada.

[000206] Uma avaliação física detalhada e uma série de outros exames podem ser necessárias para o diagnóstico da colite ulcerativa. Os exames de sangue podem ser feitos para verificar a presença de anemia, o que poderia indicar sangramento no cólon ou no reto. Os exames de sangue também podem revelar uma alta contagem de leucócitos, que sinaliza inflamação em alguma parte do organismo. Pelo exame de fezes, o médico pode detectar sangramento ou infecção no cólon ou no reto. O médico pode realizar uma colonoscopia ou sigmoidoscopia. Ambos exames envolvem a inserção de um endoscópio - um tubo iluminado longo e flexível, conectado a um computador e um monitor de TV - no ânus para visualizar o interior do cólon e do reto. O médico consegue ver se há inflamação, sangramento ou úlceras na parede do cólon. Durante o exame, o médico pode fazer uma biópsia, que envolve a coleta de uma amostra de tecido do revestimento do cólon para análise por microscopia. Também pode ser necessário realizar um raio x de cólon com enema de bário. Este procedimento envolve o preenchimento do cólon com bário, uma solução branca saturada. O bário aparece em branco no filme de raio x, permitindo que o

médico visualize o cólon claramente, incluindo quaisquer úlceras ou anormalidades que possam estar presentes.

[000207] O tratamento para colite ulcerativa depende da intensidade da doença. A maioria das pessoas é tratada com medicamentos. Nos casos mais graves, o paciente pode precisar de cirurgia para remoção da porção acometida do cólon. A cirurgia é a única cura para a colite ulcerativa. Algumas pessoas, cujos sintomas são desencadeados por determinados alimentos, conseguem controlar os sintomas, evitando esses alimentos que agridem o intestino, como comidas temperadas, frutas e legumes crus, ou lactose. As pessoas podem manifestar a colite ulcerativa de formas diferentes e, portanto, o tratamento deve ser adaptado para cada indivíduo. O suporte emocional e psicológico é importante. Algumas pessoas apresentam remissão - períodos em que os sintomas desaparecem - por meses, ou até anos. Entretanto, os sintomas da maioria dos pacientes mais tarde retornam. Esse padrão mutável da doença significa que nem sempre é possível dizer se o tratamento foi eficaz. Algumas pessoas com colite ulcerativa podem precisar de atendimento médico por algum tempo, com consultas regulares para monitoração do quadro.

[000208] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com colite ulcerativa.

O. Doença de Crohn

[000209] A imunossupressão também já foi testada como tratamento para outro distúrbio, a doença de Crohn. Os sintomas da doença de Crohn incluem inflamação intestinal e desenvolvimento de estenose e fístulas no intestino; esses sintomas são frequentemente acompanhados por neuropatias. Os anti-inflamatórios, como os 5-aminossalicilatos (*por exemplo*, mesalamina) ou corticosteroides são

normalmente prescritos, mas nem sempre são eficazes (revisado em Botoman *et al.*, 1998). A imunossupressão com ciclosporina, às vezes, traz benefícios aos pacientes resistentes ou intolerantes aos corticosteroides (Brynskov *et al.*, 1989).

[000210] Os esforços para desenvolver ferramentas diagnósticas e terapêuticas contra a doença de Crohn têm se concentrado no papel central das citocinas (Schreiber, 1998; van Hogezand and Verspaget, 1998). As citocinas são pequenas (5 a 20 kD) proteínas ou fatores secretados, com efeitos específicos nas interações célula-a-célula, na comunicação intercelular ou no comportamento de outras células. As citocinas são produzidas pelos linfócitos, principalmente linfócitos T_{H1} e T_{H2} , monócitos, macrófagos intestinais, granulócitos, células epiteliais e fibroblastos (revisado em Rogler and. Andus, 1998; Galley and Webster, 1996). Algumas citocinas são pró-inflamatórias (*por exemplo*, TNF- α , IL-1(α e β), IL-6, IL-8, IL-12, ou fator inibitório da leucemia [LIF]); outras são anti-inflamatórias (*por exemplo*, antagonista do receptor da IL-1, IL-4, IL-10, IL-11 e TGF- β). Entretanto, pode haver sobreposição e redundância funcional nos efeitos dessas citocinas sob determinadas circunstâncias inflamatórias.

[000211] Em casos ativos da doença de Crohn, concentrações elevadas de TNF- α e IL-6 são secretadas na circulação, e TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 são produzidos localmente em excesso pelas células da mucosa (*id.*; Funakoshi *et al.*, 1998). Essas citocinas podem ter efeitos de amplo alcance nos sistemas fisiológicos, inclusive no desenvolvimento ósseo, hematopoiese, bem como nas funções do fígado, da tireoide e neuropsiquiátrica. Além disso, um desequilíbrio da razão IL-1 β /IL-1 α , a favor das IL-1 β pró-inflamatórias, foi observado em pacientes com a doença de Crohn (Rogler and Andus, 1998; Saiki *et al.*, 1998; Dionne *et al.*, 1998; consultar Kuboyama, 1998). Um estudo sugeriu que perfis de citocinas em amostras de fezes podem ser uma ferramenta eficiente

te para o diagnóstico da doença de Crohn (Saiki *et al.*, 1998).

[000212] Os tratamentos propostos para a doença de Crohn incluem o uso de diversos antagonistas de citocinas (*por exemplo*, IL-1 α), inibidores de citocinas (*por exemplo*, de enzimas conversoras de IL-1 β e antioxidantes) e anticorpos anticitocina (Rogler and Andus, 1998; van Hogezand and Verspaget, 1998; Reimund *et al.*, 1998; Lugering *et al.*, 1998; McAlindon *et al.*, 1998). Os anticorpos monoclonais contra o TNF- α foram particularmente testados com algum sucesso no tratamento da doença de Crohn (Targan *et al.*, 1997; Stack *et al.*, 1997; van Dullemen *et al.*, 1995). Esses compostos podem ser usados em terapias combinadas com os compostos desta descrição.

[000213] Outra estratégia de tratamento da doença de Crohn concentra-se na erradicação, ao menos parcial, da comunidade bacteriana que possa estar desencadeando a resposta inflamatória, através de sua substituição por outra comunidade, não patogênica. Por exemplo, a Patente dos EUA 5.599.795 prevê um método de prevenção e tratamento da doença de Crohn em pacientes humanos. O método consiste na esterilização do trato intestinal com pelo menos um antibiótico, e pelo menos um agente antifúngico para exterminar a flora existente, e a substituição dessa flora com bactérias diferentes, selecionadas e bem caracterizadas, retiradas de pacientes normais. Borody anunciou um método de tratamento para a doença de Crohn que consiste na remoção, ao menos parcial, da microflora intestinal existente por meio de lavagem, seguida pela substituição com uma nova comunidade bacteriana proveniente do inóculo fecal de um doador humano livre de doenças, ou de uma composição contendo espécies de *Bacteroides* e *Escherichia coli*. (Patente dos EUA 5.443.826)

[000214] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com doença

de Crohn.

P. Lúpus eritematoso sistêmico

[000215] Doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico também não têm ainda nenhuma causa identificada. O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença reumática autoimune, caracterizada pelo depósito de autoanticorpos e complexos imunes sobre os tecidos, levando a lesões (Kotzin, 1996). Ao contrário de doenças autoimunes como esclerose múltipla ou diabetes mellitus tipo 1, o lúpus eritematoso sistêmico pode envolver diretamente mais de um sistema de órgãos, com manifestações clínicas diversas e variáveis (revisado por Kotzin and O'Dell, 1995). Por exemplo, alguns pacientes podem apresentar principalmente erupções cutâneas e dor nas articulações, demonstrar remissões espontâneas e exigir doses baixas de medicamentos. Por outro lado, alguns pacientes apresentam comprometimento renal grave e progressivo, que requer tratamento com altas doses de esteroides e medicamentos citotóxicos como, por exemplo, a ciclofosfamida (Kotzin, 1996).

[000216] O principal indicador sorológico do lúpus eritematoso sistêmico e o principal teste diagnóstico disponível baseiam-se em níveis séricos elevados de anticorpos IgG para componentes de núcleo celular, como DNA de fita dupla (dsDNA), DNA de fita simples (ss-DNA) e cromatina. Entre esses anticorpos, o anticorpo IgG anti-dsDNA exerce um papel importante no desenvolvimento da glomerulonefrite causada por lúpus (G N) (Hahn and Tsao, 1993; Ohnishi *et al.*, 1994). A glomerulonefrite é um quadro sério, no qual as paredes dos capilares dos glomerulos que purificam o sangue nos rins tornam-se espessas em decorrência do crescimento do lado epitelial das membranas basais glomerulares. A doença normalmente é crônica e progressiva, e pode levar à insuficiência renal.

[000217] Com base nos resultados experimentais obtidos, inclusive

aqueles apresentados neste pedido, os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Q. Síndrome do intestino irritável

[000218] Os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com síndrome do intestino irritável. A síndrome do intestino irritável é um distúrbio funcional, caracterizado por dor abdominal e alteração dos hábitos intestinais. Essa síndrome pode começar na juventude e pode estar associada com limitações consideráveis. Essa síndrome não é um distúrbio homogêneo. Na verdade, alguns subtipos da síndrome do intestino irritável já foram descritos, partindo dos sintomas predominantes - diarreia, constipação ou dor. Na ausência dos sintomas de "alarme", como febre, perda de peso e sangramento gastrointestinal, alguns exames são necessários. Após o diagnóstico da síndrome do intestino irritável, uma estratégia de tratamento integrado pode reduzir efetivamente a gravidade dos sintomas. A síndrome do intestino irritável é um distúrbio comum, embora os índices de prevalência possam variar. Em geral, a síndrome do intestino irritável acomete 15% dos adultos norte-americanos e ocorre com uma frequência três vezes maior nas mulheres do que nos homens (Jailwala *et al.*, 2000).

[000219] A síndrome do intestino irritável motiva cerca de 2,4 a 3,5 milhões de consultas médicas por ano. Além de ser o quadro mais comum examinado por gastroenterologistas, é também o quadro gastrointestinal mais comum examinado pelos clínicos gerais (Everhart *et al.*, 1991; Sandler, 1990).

[000220] A síndrome do intestino irritável gera muitas despesas. Comparados aos indivíduos sem sintomas intestinais, os pacientes com síndrome do intestino irritável faltam três vezes mais ao trabalho e têm maior probabilidade de ligar para avisar que estão doentes (Dros-

sman *et al.*, 1993; Drossman *et al.*, 1997). Além disso, os indivíduos com síndrome do intestino irritável gastam centenas de dólares a mais com despesas de saúde, em comparação a indivíduos sem distúrbios intestinais (Talley *et al.*, 1995).

[000221] Nenhuma anomalia específica é responsável pelas exacerbações ou remissões da dor abdominal e das alterações intestinais nos pacientes com síndrome do intestino irritável. A teoria da síndrome do intestino irritável atualmente sugere uma desregulação em múltiplos níveis do eixo cérebro-intestino. Fatores como dismotilidade, hipersensibilidade visceral, modulação anormal do sistema nervoso central (SNC) e infecção já foram associados. Além disso, fatores psicossociais também exercem um papel importante. A motilidade anormal do intestino já é considerada, há bastante tempo, um fator relevante na patogênese da síndrome do intestino irritável. Já foi demonstrado que o tempo de trânsito no intestino delgado após a refeição é mais curto nos pacientes com síndrome do intestino irritável com diarreia predominante do que nos pacientes com os subtipos com constipação predominante ou dor predominante (Cann *et al.*, 1983).

[000222] Nos estudos do intestino delgado em jejum, a presença de contrações, tanto discretas e agrupadas quanto prolongadas e propagadas, já foi relatada nos pacientes com síndrome do intestino irritável (Kellow and Phillips, 1987). Esses pacientes também apresentam dor com contrações irregulares com maior frequência do que os indivíduos saudáveis (Kellow and Phillips, 1987; Horwitz and Fisher, 2001).

[000223] Esses fatores de motilidade não são os únicos responsáveis pelo complexo de sintomas apresentado pelos pacientes com síndrome do intestino irritável; na verdade, a maioria desses pacientes não tem nenhum problema demonstrável (Rothstein, 2000). Os pacientes com síndrome do intestino irritável apresentam aumento da sensibilidade à dor visceral. Estudos envolvendo a distensão do cólon re-

tossigmoide usando um balão demonstraram que os pacientes com síndrome do intestino irritável apresentam dor e estufamento com volumes muito mais baixos do que indivíduos do grupo de controle (Whitehead *et al.*, 1990). Esses pacientes mantêm sua percepção normal dos estímulos somáticos.

[000224] Muitas teorias já foram propostas para explicar esse fenômeno. Por exemplo, os receptores nas vísceras podem apresentar sensibilidade elevada em resposta à distensão ou ao conteúdo intraluminal. Os neurônios no chifre dorsal da medula espinhal podem apresentar excitabilidade elevada. Além disso, a alteração do processamento das sensações pelo SNC também pode estar envolvida (Drossman *et al.*, 1997). Estudos com imagens de ressonância magnética funcional recentemente demonstraram que, em comparação aos controles, os pacientes com síndrome do intestino irritável apresentam aumento da ativação do córtex cingulado anterior, um importante centro da dor, em resposta a um estímulo retal doloroso (Mertz *et al.*, 2000).

[000225] Cada vez mais, as evidências sugerem uma relação entre a enterite infecciosa e o desenvolvimento subsequente da síndrome do intestino irritável. As citocinas inflamatórias também podem ter alguma participação. Em uma pesquisa com pacientes com histórico confirmado de gastroenterite bacteriana (Neal *et al.*, 1997), 25% relataram alteração persistente dos hábitos intestinais. A persistência dos sintomas pode ser decorrente do estresse psicológico no momento da infecção aguda (Gwee *et al.*, 1999).

[000226] Dados recentes sugerem que o supercrescimento bacteriano no intestino delgado pode ter influência nos sintomas da síndrome do intestino irritável. Em um estudo (Pimentel *et al.*, 2000), 157 (78%) de 202 pacientes com síndrome do intestino irritável encaminhados para teste de hidrogênio expirado apresentaram resultados positivos

para supercrescimento bacteriano. Dos 47 indivíduos que passaram por testes de acompanhamento, 25 (53%) relataram melhora nos sintomas (*ou seja*, dor abdominal e diarreia) após tratamento com antibióticos.

[000227] A síndrome do intestino irritável pode se manifestar na forma de diferentes sintomas. Entretanto, a dor abdominal e os hábitos intestinais alterados ainda são as principais características. O desconforto abdominal é frequentemente descrito como uma cólica, localizada no quadrante inferior esquerdo, embora a intensidade e a localização possam variar. Os pacientes podem relatar diarreia, constipação ou episódios alternados de diarreia e constipação. Os sintomas relativos à diarreia são geralmente descritos como fezes moles, de pequeno volume, às vezes com muco. Os pacientes também podem se queixar de estufamento, urgência para evacuar, evacuação incompleta e distensão abdominal. Sintomas do trato gastrointestinal superior, como refluxo gastroesofágico, dispepsia ou náusea, também podem estar presentes (Lynn and Friedman, 1993).

[000228] A persistência dos sintomas não configura indicação para outros exames; é uma característica do próprio quadro e um sintoma esperado da síndrome do intestino irritável. Avaliações diagnósticas mais abrangentes são indicadas em caso de piora ou alteração dos sintomas. As indicações para exames adicionais também incluem presença de sintomas de alarme, início dos sintomas após os 50 anos e histórico familiar de câncer de cólon. Esses exames podem incluir colonoscopia, tomografia computadorizada do abdômen e da pelve, e estudos com bário do intestino delgado ou grosso.

R. Síndrome de Sjögren

[000229] Os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com síndrome de Sjögren. A síndrome de Sjögren primária é uma doença autoimune sistêmica, crônica e de

progressão lenta, que acomete predominantemente as mulheres de meia idade (proporção entre mulheres e homens de 9:1), embora possa ocorrer em todas as faixas etárias, inclusive na infância (Jonsson *et al.*, 2002). É caracterizada pela infiltração linfocítica e destruição das glândulas exócrinas, infiltradas por células mononucleares como linfócitos CD4+ e CD8+, além de células B (Jonsson *et al.*, 2002). Além disso, são observadas manifestações extraglandulares (sistêmicas) em um terço dos pacientes (Jonsson *et al.*, 2001).

[000230] A infiltração glandular por linfócitos é uma característica progressiva (Jonsson *et al.*, 1993) que, quando disseminada, pode substituir grandes partes dos órgãos. É interessante observar que os infiltrados glandulares, em alguns pacientes, lembram muito as microestruturas linfoideas ectópicas nas glândulas salivares (denominadas centros germinativos ectópicos) (Salomonsson *et al.*, 2002; Xanthou *et al.*, 2001). Na síndrome de Sjögren, os CGs ectópicos são definidos como agregados de células T e B em proliferação com uma rede de células dendríticas foliculares e células endoteliais ativadas. Essas estruturas parecidas com CGs, formadas dentro do tecido alvo, também apresentam propriedades funcionais, como a produção de anticorpos (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB) (Salomonsson and Jonsson, 2003).

[000231] Em outras doenças autoimunes sistêmicas, como a artrite reumatoide, os fatores críticos para a formação de CGs ectópicos já foram identificados. Já foi demonstrado que os tecidos sinoviais reumatoídes com CGs produzem as quimiocinas CXCL13, CCL21 e a linfotoxina (LT)- β (detectada em células B do centro folicular e do manto). Uma análise de regressão multivariada desses analitos identificou a CXCL13 e a LT- β como as únicas quimiocinas preditivas de CGs na sinovite reumatoide (Weyand and Goronzy, 2003). Recentemente, foi demonstrado que a CXCL13 e a CXCR5, nas glândulas salivares, exercem um papel essencial no processo inflamatório, recrutando cé-

lulas B e T e, portanto, contribuindo para a neogênese linfoide e a formação de CGs ectópicos na síndrome de Sjögren (Salomonsson *et al.*, 2002).

S. Psoríase

[000232] Os compostos e métodos desta invenção podem ser usados no tratamento de pacientes com psoríase. A psoríase é uma doença crônica da pele que envolve descamação e inflamação e afeta de 2 a 2,6% da população dos Estados Unidos, ou 5,8 a 7,5 milhões de pessoas. Embora ocorra em todas as faixas etárias, a doença é mais comum entre adultos. Parece acometer igualmente os homens e as mulheres. A psoríase ocorre quando as células da pele sobem rapidamente a partir da sua camada de origem e empilham-se na superfície antes mesmo de amadurecerem. Normalmente, essa movimentação (conhecida também como turnover) leva cerca de um mês, mas na psoríase pode ocorrer em poucos dias. Na sua forma usual, a psoríase resulta em porções de pele espessas e avermelhadas (inflamadas), cobertas por escamas esbranquiçadas. Essas manchas, às vezes denominadas placas, normalmente coçam ou ficam doloridas. Geralmente ocorrem nos cotovelos, joelhos, outras partes da perna, couro cabeludo, lombar, rosto, palmas das mãos e solas dos pés, mas podem ocorrer na pele em qualquer parte do corpo. A doença também pode afetar as unhas das mãos, as unhas dos pés e as mucosas genitais ou de dentro da boca. Ao mesmo tempo em que é relativamente comum observar rachaduras na pele ao redor das articulações, aproximadamente 1 milhão de pessoas com psoríase apresentam inflamações articulares que produzem sintomas de artrite. Esse quadro é conhecido como artrite psoriática.

[000233] A psoríase é um distúrbio cutâneo causado pelo sistema imunológico, que envolve um tipo específico de leucócito conhecido como célula T. Normalmente, as células T ajudam a proteger o orga-

nismo de infecções e doenças. No caso da psoríase, as células T entram em ação por engano e tornam-se tão ativas que desencadeiam outras respostas imunes, que levam a processos inflamatórios e à aceleração do turnover epidérmico. Em cerca de um terço dos casos, há histórico familiar de psoríase. Os pesquisadores já estudaram inúmeras famílias afetadas pela psoríase e identificaram genes associados à doença. As pessoas com psoríase, às vezes, observam uma piora nos sintomas e, logo depois, uma melhora. Os fatores que podem causar crises incluem infecções, estresse e mudanças climáticas que resseparam a pele. Além disso, alguns medicamentos receitados para hipertensão, incluindo lítio e betabloqueadores, podem desencadear uma crise ou piorar a doença.

T. Doenças infecciosas

[000234] Os compostos desta descrição podem ser úteis no tratamento de doenças infecciosas, inclusive infecções virais e bacterianas. Conforme mencionado acima, essas infecções podem ser associadas a respostas inflamatórias graves, localizadas ou sistêmicas. Por exemplo, o vírus influenza pode causar inflamação grave nos pulmões e uma infecção bacteriana pode causar uma resposta hiperinflamatória sistêmica, incluindo a produção excessiva de diversas citocinas inflamatórias, o que caracteriza a sepse. Além disso, os compostos desta invenção podem inibir diretamente a replicação de patógenos virais. Estudos anteriores demonstraram que compostos relacionados, como o CDDO, conseguem inibir a replicação do HIV nos macrófagos (Vazquez *et al.*, 2005). Outros estudos indicaram que a inibição da sinalização do NF-kappa B pode inibir a replicação do vírus influenza e que as prostaglandinas ciclopentenônicas podem inibir a replicação viral (*por exemplo*, Mazur *et al.*, 2007; Pica *et al.*, 2000).

IV. Formulações farmacêuticas e vias de administração

[000235] Os compostos desta descrição podem ser administrados

por diferentes métodos, *por exemplo*, por via oral ou por injeção (*por exemplo*, subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, *etc.*). Dependendo da via de administração, os compostos ativos podem ser revestidos por um material que os proteja da ação dos ácidos e de outras condições naturais que possam desativá-los. Também podem ser administrados por perfusão/infusão contínua no local da doença ou ferimento.

[000236] Para administrar o composto terapêutico por outra via que não seja parenteralmente, pode ser necessário revesti-lo ou combiná-lo a outro material que impeça a sua inativação. O composto terapêutico pode ser administrado a um paciente usando-se um veículo apropriado, como, por exemplo, lipossomas, ou um diluente. Os diluentes com aplicação farmacêutica incluem as soluções-tampão salinas ou aquosas. Os lipossomas incluem emulsões de goma de milho em água-óleo-água, bem como lipossomas convencionais (Strejan *et al.*, 1984).

[000237] O composto terapêutico também pode ser administrado por via parenteral, intraperitoneal, intraespinhal ou intracerebral. As dispersões podem ser preparadas em glicerol, em polietilenoglicóis líquidos, em misturas dessas substâncias e em óleos. Sob condições normais de armazenamento e uso, esses preparados podem conter um conservante que impeça o desenvolvimento de micro-organismos.

[000238] As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem as soluções aquosas estéreis (quando solúveis em água), ou as dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções injetáveis estéreis ou dispersões. Em todos os casos, a composição deve ser estéril e suficientemente fluida para poder ser facilmente administrada em seringa. A composição deve permanecer estéril durante a fabricação e o armazenamento, e deve ser conservada para ser protegida da ação contaminante de micro-organismos, como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de disper-

são contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol líquido e similares), misturas adequadas dessas substâncias e óleos vegetais. A fluidez recomendada pode ser mantida, por exemplo, com o uso de um revestimento como lecitina, para a manutenção do tamanho adequado das partículas em caso de dispersão, ou com o uso de surfactantes. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser feita usando-se diversos agentes antibacterianos e antifúngicos, como, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, e similares. Em muitos casos, é preferível incluir agentes isotônicos, como, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio ou polialcoois, como manitol e sorbitol, na composição. Pode-se prolongar a absorção das composições injetáveis, incluindo-se agentes que retardem a absorção, como, por exemplo, monoestearato de alumínio ou gelatina.

[000239] As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas pela incorporação do composto terapêutico na quantidade necessária em um solvente adequado, com um ou vários ingredientes dentre os mencionados anteriormente, seguida de esterilização por filtração. Geralmente, as dispersões são preparadas pela incorporação do composto terapêutico em um veículo estéril contendo um meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários, dentre aqueles listados anteriormente. Em caso de pós estéreis para preparação de soluções injetáveis estéreis, o método preferencial de preparação é a secagem a vácuo e por congelamento, que produz um pó constituído pelo composto ativo (*por exemplo*, o composto terapêutico) e qualquer ingrediente adicional, a partir de uma solução estéril e filtrada, previamente existente.

[000240] O composto terapêutico pode ser administrado oralmente, por exemplo, em um diluente inerte ou um veículo comestível assimilável. O composto terapêutico e outros ingredientes também podem

ser colocados em cápsulas rígidas ou gelatinosas, compactados em comprimidos ou incorporados diretamente na dieta do indivíduo. Para administração terapêutica por via oral, o composto terapêutico pode ser incorporado a excipientes e usado na forma de comprimidos ingériveis, comprimidos de dispersão oral, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, hóstias ou similares. A porcentagem do composto terapêutico nas composições e preparações pode variar, logicamente. A quantidade do composto terapêutico nessas composições terapêuticas aplicáveis deve ser suficiente para a obtenção de uma dose adequada.

[000241] É particularmente vantajoso formular composições parenterais na forma de unidades de dose que facilitem a administração uniforme do composto. O termo unidade de dose, conforme usado neste documento, refere-se a unidades fisicamente discretas contendo doses unitárias para tratamento dos indivíduos; cada unidade contém uma quantidade predeterminada do composto terapêutico, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado quando associada ao veículo farmacêutico apropriado. As especificações das unidades de dose desta invenção são diretamente dependentes das (a) características exclusivas do composto terapêutico e do efeito terapêutico desejado, e das (b) limitações inerentes à produção desse composto terapêutico para tratamento de um quadro particular de um indivíduo.

[000242] O composto terapêutico também pode ser administrado por via tópica, na pele, nos olhos ou na mucosa. Como alternativa, quando adequado, o composto terapêutico pode ser administrado localmente nos pulmões por inalação, em uma formulação em pó ou aerossol.

[000243] Os compostos ativos são administrados em doses terapêuticas eficazes, suficientes para tratar um quadro associado a um quadro em um paciente. A "quantidade terapêutica", teoricamente, reduz a quantidade de sintomas do quadro do paciente infectado em pelo me-

nos 20% ou, preferencialmente, em pelo menos 40% ou, mais preferencialmente, em pelo menos 60% e, ainda mais preferencialmente, em pelo menos 80% em comparação aos indivíduos não tratados. Por exemplo, a eficácia de um composto pode ser avaliada em um modelo animal que possa prever a eficácia do tratamento da mesma doença em humanos, como os modelos mostrados nos exemplos e esquemas.

[000244] A quantidade real da dose a ser administrada a um indivíduo de um composto desta descrição, ou uma composição contendo um composto desta descrição, pode ser determinada por fatores físicos e fisiológicos tais como idade, sexo, peso corporal, gravidade do quadro, tipo de doença tratada, intervenções terapêuticas prévias ou concomitantes, idiopatia do indivíduo e via de administração. Esses fatores podem ser determinados por um especialista. O profissional responsável pela administração geralmente determina a concentração do composto ativo, ou dos compostos ativos, em uma composição, e a dose, ou as doses apropriadas para cada indivíduo. A dose pode ser ajustada pelo médico do indivíduo mediante a ocorrência de complicações.

[000245] A quantidade eficaz normalmente varia aproximadamente entre 0,001 mg/kg e 1000 mg/kg, entre 0,01 mg/kg e 750 mg/kg, entre 100 mg/kg e 500 mg/kg, entre 1,0 mg/kg e 250 mg/kg, entre 10,0 mg/kg e 150 mg/kg em uma ou mais doses diárias, por um ou mais dias (dependendo, logicamente, do modo de administração e dos fatores discutidos anteriormente). Outros intervalos de dose adequados incluem 1 mg a 10.000 mg por dia, 100 mg a 10.000 mg por dia, 500 mg a 10.000 mg por dia, e 500 mg a 1.000 mg por dia. Em algumas modalidades específicas, a quantidade é inferior a 10.000 mg por dia, usando um intervalo, por exemplo, de 750 mg a 9.000 mg por dia.

[000246] A quantidade eficaz pode ser inferior a 1 mg/kg/dia, inferior a 500 mg/kg/dia, inferior a 250 mg/kg/dia, inferior a 100 mg/kg/dia, inferior a 50 mg/kg/dia, inferior a 25 mg/kg/dia ou inferior a 10 mg/kg/dia.

Além disso, a quantidade pode estar no intervalo de 1 mg/kg/dia a 200 mg/kg/dia. Por exemplo, para o tratamento de pacientes diabéticos, a dose unitária pode ser uma quantidade que reduza os níveis de açúcar no sangue em pelo menos 40%, em comparação a indivíduos não tratados. Em outra modalidade, a dose unitária é uma quantidade que reduz o açúcar sanguíneo a níveis entre \pm 10% dos níveis sanguíneos de glicose de um paciente não diabético.

[000247] Outros exemplos também podem incluir doses a partir de aproximadamente 1 micrograma/kg/peso corporal, 5 microgramas/kg/peso corporal, 10 microgramas/kg/peso corporal, 50 microgramas/kg/peso corporal, 100 microgramas/kg/peso corporal, 200 microgramas/kg/peso corporal, 350 microgramas/kg/peso corporal, 500 microgramas/kg/peso corporal, 1 milígrama/kg/peso corporal, 5 milígramas/kg/peso corporal, 10 miligramas/kg/peso corporal, 50 miligramas/kg/peso corporal, 100 miligramas/kg/peso corporal, 200 miligramas/kg/peso corporal, 350 miligramas/kg/peso corporal, 500 miligramas/kg/peso corporal, até aproximadamente 1.000 mg/kg/peso corporal ou mais em cada administração, ou qualquer intervalo derivado desses valores. Em alguns exemplos de intervalos derivados desses valores, doses aproximadamente entre 5 mg/kg/peso corporal e 100 mg/kg/peso corporal, 5 microgramas/kg/peso corporal a 500 microgramas/kg/peso corporal etc., podem ser administradas, com base nos valores mencionados anteriormente.

[000248] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica desta descrição pode incluir, por exemplo, pelo menos, cerca de 0,1% de um composto desta descrição. Em outras modalidades, o composto desta descrição pode corresponder a aproximadamente 2% a 75% do peso da unidade, ou 25% a 60%, por exemplo, ou qualquer outro intervalo derivado desses valores.

[000249] Esta invenção contempla doses únicas ou múltiplas dos

agentes. Os intervalos desejáveis para administração de doses múltiplas podem ser determinados por um especialista, apenas por meio de experimentação de rotina. Como exemplo, os indivíduos podem receber duas doses diárias, em intervalos de aproximadamente 12 horas. Em algumas modalidades, o agente é administrado uma vez ao dia.

[000250] O agente ou os agentes podem ser administrados com base em uma rotina. Conforme usado neste documento, o termo rotina refere-se a um período de tempo predeterminado. A rotina pode incluir períodos de tempo idênticos ou diferentes, contanto que seja previamente determinada. Por exemplo, a rotina pode envolver administração duas vezes ao dia, todos os dias, a cada dois dias, a cada três dias, a cada quatro dias, a cada cinco dias, a cada seis dias, a cada semana, a cada mês ou em intervalos intermediários, com qualquer número de dias ou semanas. Como alternativa, a rotina predeterminada pode envolver administração duas vezes ao dia durante a primeira semana, seguida por administração uma vez ao dia por diversos meses, etc. Em outras modalidades, a invenção prevê que o agente ou os agentes sejam administrados oralmente, em horários dependentes ou não da ingestão de alimentos. Por exemplo, o agente pode ser administrado todas as manhãs e/ou todas as tardes, independentemente de quando o indivíduo tenha feito suas refeições.

V. Terapia combinada

[000251] Além do uso como monoterapia, os compostos desta descrição também podem ser usados em terapias combinadas. Formas eficazes de terapia combinada podem ser obtidas com uma única composição ou formulação farmacológica que contenha ambos os agentes, ou com duas composições ou formulações distintas, administradas simultaneamente, uma delas contendo um composto desta descrição e a outra contendo os demais agentes. Como alternativa, a terapia pode ser administrada antes ou depois do tratamento com o

outro agente, em intervalos que variam de minutos a meses.

[000252] Diversas combinações podem ser empregadas, conforme alguns exemplos descritos a seguir, considerando-se que "A" seja um composto desta descrição e "B", um agente secundário:

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B
B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A
B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[000253] A administração dos compostos desta descrição a um paciente deve seguir os protocolos gerais de administração de produtos farmacêuticos, considerando-se a toxicidade do medicamento, quando existente. Espera-se que os ciclos de tratamento sejam repetidos, conforme necessário.

[000254] Os beta-interferons podem ser adequados para uso como agentes secundários. Trata-se de medicamentos derivados de citocinas humanas que ajudam a regular o sistema imunológico. Eles incluem o interferon β -1b e o interferon β -1a. O Betaseron foi aprovado pela FDA para formas recorrentes de esclerose múltipla progressiva secundária. Além disso, a FDA já aprovou o uso de diferentes β -interferons no tratamento de pacientes que apresentam um único ataque sugestivo de esclerose múltipla, e que correm risco de apresentar futuros ataques e desenvolver esclerose múltipla definitiva. O risco de esclerose múltipla é indicado, por exemplo, quando uma ressonância magnética do cérebro revela lesões preditivas de um alto risco de conversão para esclerose múltipla definitiva.

[000255] O acetato de glatiramer é outro exemplo de agente secundário que pode ser usado em terapias combinadas. O glatiramer é atualmente usado no tratamento de esclerose múltipla remitente-recorrente. A substância é composta por quatro aminoácidos encontrados na mielina. Já foi relatado que esse medicamento estimula as células T do sistema imunológico a mudarem de agentes pró-

inflamatórios nocivos para agentes anti-inflamatórios benéficos, que reduzem a inflamação nos locais das lesões.

[000256] Outro agente secundário potencial é a mitoxantrona, um medicamento quimioterapêutico usado em muitos tipos de câncer. Essa substância também foi aprovada pela FDA para tratamento de formas agressivas de esclerose múltipla remitente-recorrente, bem como para algumas formas de esclerose múltipla progressiva. O medicamento é administrado por via intravenosa, normalmente a cada três meses. Embora eficaz, o medicamento é limitado por sua toxicidade cardíaca. O Novantrone foi aprovado pela FDA para esclerose múltipla progressiva secundária, progressiva recorrente e remitente-recorrente com piora.

[000257] Um outro agente secundário potencial é o natalizumabe. Em termos gerais, o natalizumabe atua bloqueando a ligação das células imunes aos vasos sanguíneos no cérebro, ou seja, impedindo que essas células entrem no cérebro e, assim, reduzindo a ação inflamatória das células imunes nos neurônios. O natalizumabe reduz consideravelmente a frequência dos ataques em pacientes com esclerose múltipla recorrente.

[000258] No caso da esclerose múltipla remitente-recorrente, os pacientes podem receber corticosteroides como, por exemplo, a metilprednisolona, como agentes secundários, por via intravenosa, para interromper mais cedo o ataque e reduzir a quantidade de sequelas.

[000259] Outros medicamentos usuais para esclerose múltipla podem ser usados em combinação com compostos desta descrição, incluindo medicamentos imunossupressores como a azatioprina, a cladribina e a ciclofosfamida.

[000260] O uso de outros agentes anti-inflamatórios combinados aos tratamentos desta invenção também está contemplado neste documento. Outros inibidores da COX podem ser usados, incluindo ácidos aril-

carboxílicos (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diflunisal, trissalicilato de magnésio colina, salicilato, benorilato, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico e ácido triflúmico), ácidos arilalcanoicos (diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, fentiazaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, suprofeno, indoprofeno, ácido tiaprofênico, benoxaprofeno, pirprofeno, tolmetina, zomepiraco, clopinaco, indometacina e sulindaco), e os ácidos enólicos (fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam e isoxicam). *Ver, por exemplo, a Patente dos EUA 6.025.395.*

[000261] Os agentes bloqueadores dos receptores H₂ da histamina também podem ser usados em combinação com os compostos desta invenção, incluindo a cimetidina, a ranitidina, a famotidina e a nizatidina.

[000262] O tratamento de doença de Alzheimer e outras doenças com inibidores da acetilcolinesterase como, por exemplo, tacrina, donepezil, metrifonato e rivastigmina, em combinação com os compostos desta descrição também é considerado. Outros inibidores da acetilcolinesterase podem ser desenvolvidos e futuramente usados depois de aprovados, incluindo a rivastigmina e o metrifonato. Os inibidores da acetilcolinesterase aumentam a quantidade do neurotransmissor acetilcolina no terminal nervoso, reduzindo a quebra dessa substância pela enzima colinesterase.

[000263] Os inibidores da MAO-B, como a selegilina, podem ser usados em combinação com os compostos desta invenção. A selegilina é usada para mal de Parkinson e inibe de forma irreversível a monoamino oxidase tipo B (MAO-B). A monoamino oxidase é uma enzima que desativa os neurotransmissores monoamínicos norepinefrina, serotonina e dopamina.

[000264] Suplementos dietéticos e nutricionais com benefícios comprovados para o tratamento ou prevenção de Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, artrite reumatoide,

doença inflamatória dos intestinos, e de todas as outras doenças cuja patogênese supostamente envolve a produção excessiva de óxido nítrico (NO) ou prostaglandinas, como acetil-L-carnitina, octacosanol, óleo de primola, vitamina B6, tirosina, fenilalanina, vitamina C, L-dopa, ou uma combinação de vários antioxidantes, podem ser usados juntamente com os compostos desta invenção.

[000265] Para o tratamento ou prevenção do câncer, os compostos desta invenção podem ser combinados com um ou mais dos seguintes elementos: radiação, agentes quimioterapêuticos (*por exemplo*, agentes citotóxicos como antraciclinas, vincristina, vinblastina, agentes antimicrotúbulos como paclitaxel e docetaxel, 5-FU e agentes relacionados, cisplatina e outros compostos à base de platina, irinotecan e topotecan, gemcitabina, temozolomida, etc.), terapias dirigidas (*por exemplo*, imatinibe, bortezomibe, bevacizumabe, rituximabe) ou vacinas desenvolvidas para melhorar a resposta imunológica contra as células tumorais.

[000266] Para o tratamento ou a prevenção de doenças autoimunes, os compostos desta invenção podem ser combinados com um ou mais dos seguintes elementos: corticoesteroides, metotrexato, anticorpos anti-TNF, outras terapias proteicas anti-TNF e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Para o tratamento ou a prevenção de doenças cardiovasculares, os compostos desta invenção podem ser combinados com terapias antitrombóticas, terapias anticoletol como as estatinas (*por exemplo*, atorvastatina), e intervenções cirúrgicas como implante de stents ou revascularização do miocárdio. Para o tratamento da osteoporose, os compostos desta invenção podem ser combinados com agentes antirreabsortivos, como os bifosfonatos, ou terapias anabólicas como a teriparatida ou o hormônio paratireoideo. Para o tratamento de quadros neuropsiquiátricos, os compostos desta invenção podem ser combinados com antidepressivos (*por exemplo*, imipramina

ou inibidores seletivos de recaptação da serotonina, como a fluoxetina), agentes antipsicóticos (*por exemplo*, olanzapina, sertindol, risperidona), estabilizadores do humor (*por exemplo*, lítio, valproato semissódico), ou outros agentes padrão como, por exemplo, os agentes ansiolíticos. Para o tratamento de distúrbios neurológicos, os compostos desta invenção podem ser combinados com agentes anticonvulsivantes (*por exemplo*, valproato semissódico, gabapentina, fenitoína, carbamazepina e topiramato), agentes antitrombóticos (*por exemplo*, ativador de plasminogênio tecidual) ou analgésicos (*por exemplo*, opioïdes, bloqueadores de canal de cálcio e outros agentes antinociceptivos).

VI. Exemplos

[000267] Os exemplos a seguir foram incluídos para demonstrar as modalidades preferenciais desta invenção. Os especialistas devem observar que as técnicas divulgadas nestes exemplos representam técnicas descrições pelo inventor para os fins de aplicação e funcionamento da invenção e, portanto, podem ser consideradas modos preferenciais de uso desta invenção. Entretanto, os especialistas devem observar que, à luz desta descrição, muitas modificações podem ser feitas nas modalidades específicas divulgadas, obtendo-se ainda os mesmos resultados ou resultados semelhantes, contanto que as aplicações não se afastem demasiadamente do propósito e do escopo desta invenção.

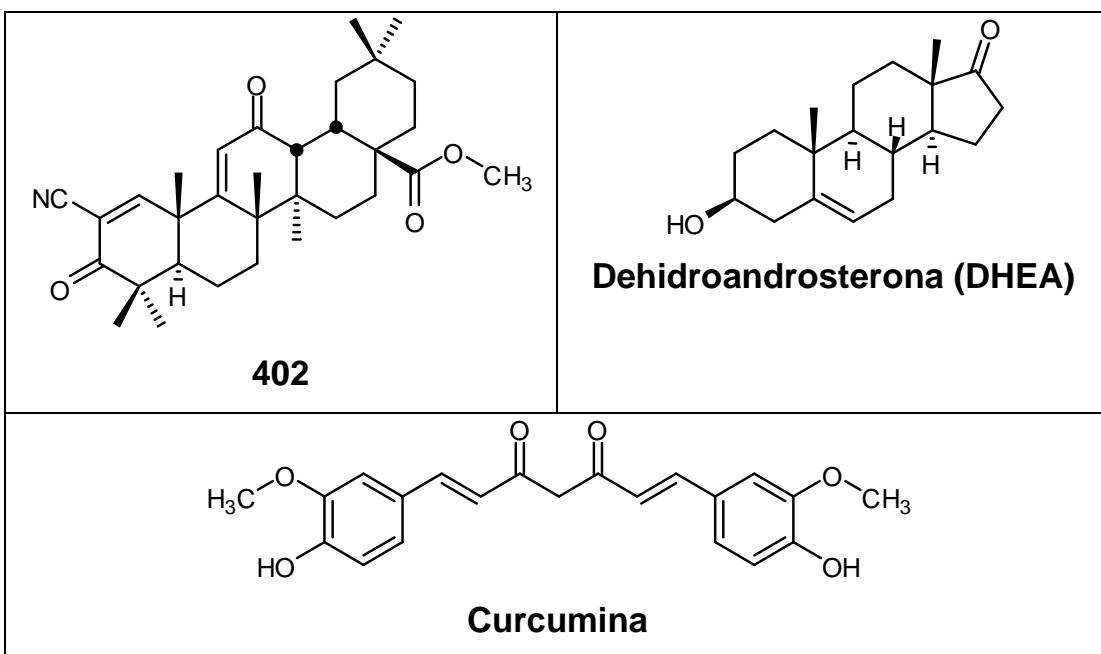
Exemplo 1 - Métodos e materiais

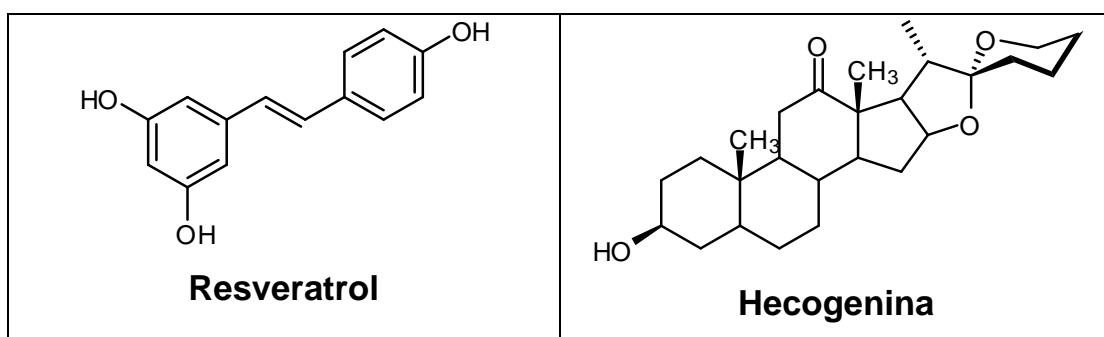
[000268] **Produção de óxido nítrico e viabilidade celular** Macrófagos RAW264.7 foram pré-tratados com DMSO ou medicamentos por 2 horas, e depois tratados com IFN γ (Sigma) recombinantes de camundongos por 24 horas. A concentração de NO no meio foi determinada usando um reagente de Griess (Promega). A viabilidade celular foi determinada usando o reagente WST-1 (Roche).

[000269] **qPCR para indução da iNOS.** Macrófagos RAW264.7 de camundongos foram pré-tratados por 2 horas com compostos nas concentrações indicadas e posteriormente estimulados com IFN γ a 10 ng/ml por mais 2 horas. Os níveis de mRNA de iNOS foram quantificados por qPCR e são mostrados em comparação à amostra estimulada com IFN γ e tratada com veículo, que foi normalizada para o valor 1. Os valores são as médias de reações de PCR duplicadas, cada uma com poços triplos.

[000270] **Western blot para indução da iNOS.** Células RAW264.7 foram pré-tratadas por 2 horas com os compostos indicados e posteriormente estimuladas com IFN γ a 10 ng/ml por mais 24 horas. Os níveis da proteína iNOS foram avaliados por teste de "immunoblotting". A actina foi usada como controle de carregamento.

[000271] **Compostos de comparação.** Em alguns dos experimentos (*por exemplo*, figuras 17, 18), os compostos desta invenção foram comparados a outros triterpenoides sintéticos e produtos naturais, como estes mostrados a seguir:



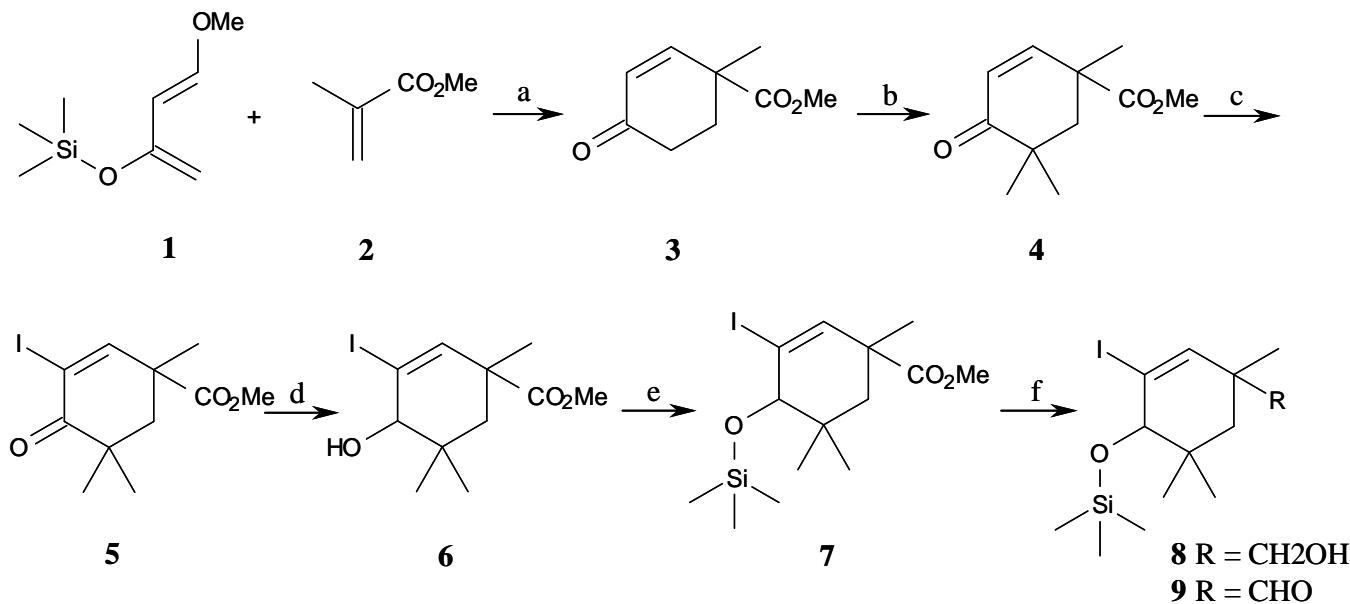


[000272] O composto **402** pode ser preparado de acordo com os métodos ensinados por Honda *et al.* (1998), Honda *et al.* (2000b), Honda *et al.* (2002), Yates *et al.* (2007), e pelas Patentes 6.326.507 e 6.974.801, incorporadas neste documento na forma de referências.

Exemplo 2 - Síntese de determinados produtos naturais incluindo um farmacóforo anti-inflamatório

[000273] Os análogos da curcumina **C0008**, **C0009** e **C0010** foram sintetizados conforme descrito nos Esquemas 1-3.

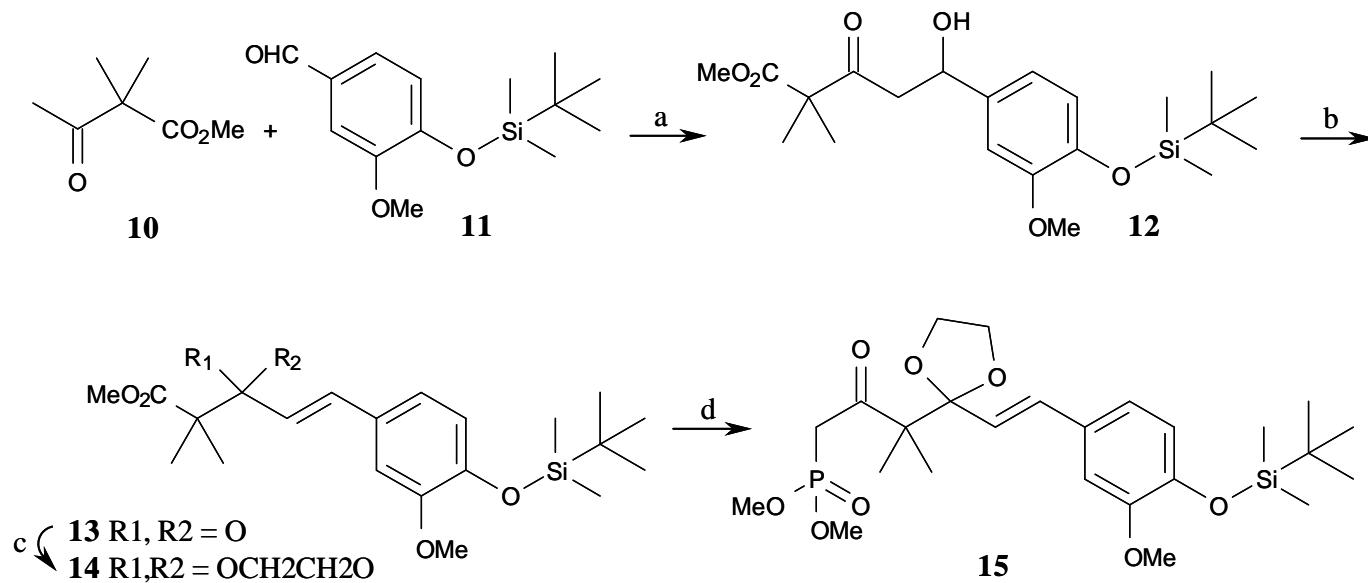
Esquema 1



[000274] Reagentes e condições para o Esquema 1: (a) 130 °C, 16 h, 68%; (b) (i) LHMDS, Mel, -78°C até temp. ambiente, 3 h; (ii) LHMDS, Mel, -78°C até temp. ambiente, 3 h, 71%; (c) I₂, 50°C, 24 h, 95%; (d) NaBH₄, CeCl•7H₂O, 0°C, 1,5 h, 80%; (e) TMSCl, imidazol, 0°C, 1 h, 95%; (f) (i) DIBAL-H, -78 °C, 1 h; (ii) DMP, temp. ambiente, 20 min, 85%.

[000275] Conforme mostrado no Esquema 1, o composto **3** (68%) foi preparado pela reação de Diels-Alder entre os compostos **1** e **2** usando uma modificação do método relatado por Danishefsky *et al.*, 1979. Após a introdução do grupo gem-dimetil para produzir o composto **4** (rendimento de 71%), foi produzido o iodeto de vinila **5** (rendimento de 95%). A enona foi reduzida a álcool alílico **6** e protegida para fornecer éter TMS **7** (80% para duas etapas). O éster metílico **7** foi transformado em aldeído **9**, em duas etapas (rendimento de 91%).

Esquema 2



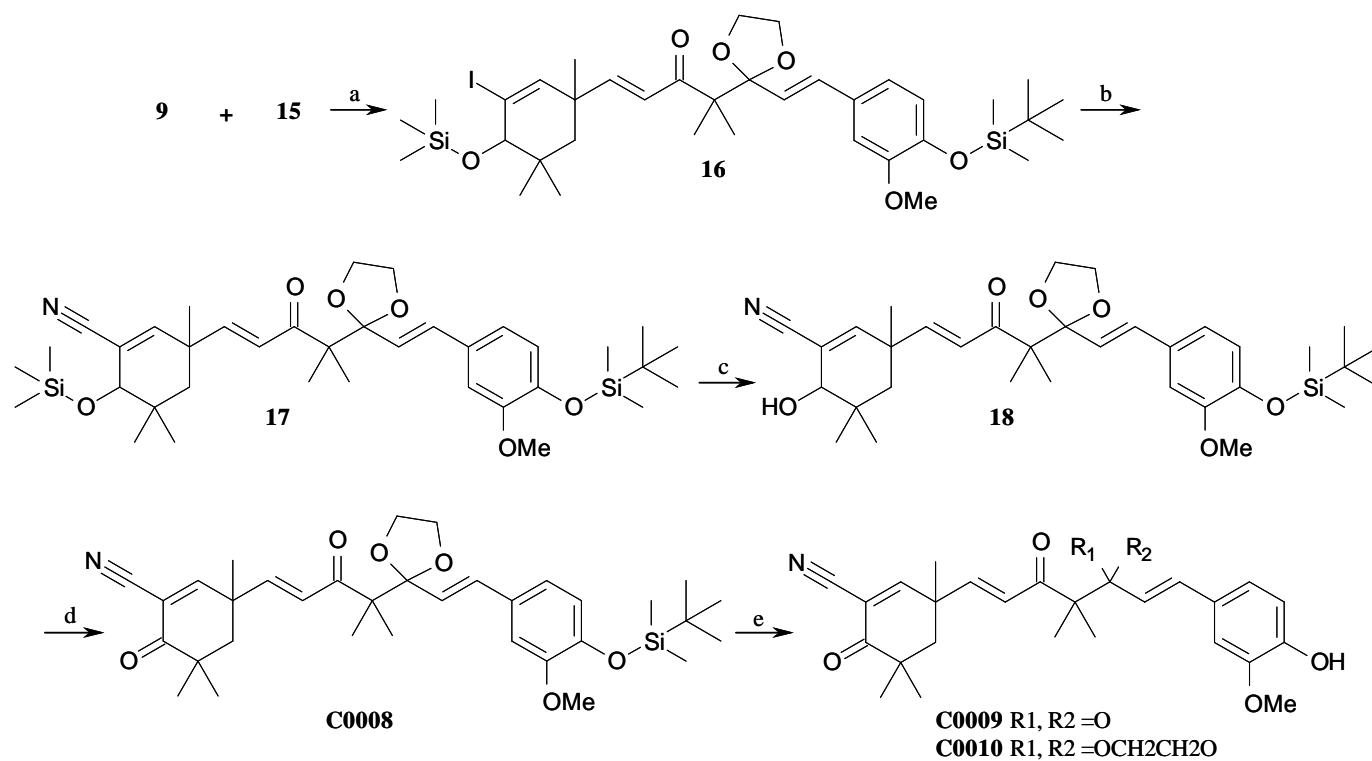
[000276] Reagentes e condições para o Esquema 2: (a) LDA; -78°C a 0°C; 2,5 h; 70%; (b) Et₃N, MsCl, 0°C, 30 min, 81%; (c) (i) etilenoglicol, TsOH, 110°C, 4 h; (ii) TBSCl, imidazol, temp. ambiente, 43%; (d) BuLi, metilfosfonato dimetílico, -78°C à temperatura ambiente, 91%.

[000277] O composto **12** (70%) foi obtido por condensação de aldol da cetona **10** e do aldeído **11** (Cardona *et al.*, 1986) (Esquema 2). O composto **12** foi transformado em mesilato, que foi eliminado *in situ* para produzir o composto **13** (rendimento de 81%). Após proteger a enona como cetal (43%), o éster metílico foi transformado em dimetilfosfato **15** com excelente rendimento (91%).

[000278] O composto **15** e o composto **9** obtidos acima foram condensados e transformados nos análogos da curcumina desejados (Esquema 3, abaixo). A primeira tentativa de reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o fosfato **15** e o aldeído **9** usou NaHMDS como base. Nenhuma reação foi observada, muito provavelmente devido ao impedimento estérico de **9**. Usando o protocolo desenvolvido por Roush *et al.*, 1984 (DIPEA/LiCl), a reação aconteceu lentamente e produziu o composto **16** com rendimento de 28%. O iodeto de vinila **16** foi posteriormente tratado com Zn(CN)₂ catalisado por Pd(PPh₃)₄ (Wu *et al.*, 1999), produzindo cianeto **17** (68%). Após a remoção do grupo TMS protetor e da oxidação, obteve-se o composto **C0008** (rendimento de 76% do **17**).

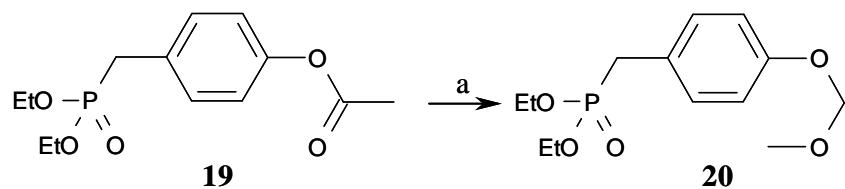
[000279] O **C0008** foi o material de partida para a geração de **C0009** e **C0010** (Esquema 3, abaixo). Quando o **C0008** foi tratado com 6 N HCl (aq), obteve-se o composto **C0009** (88%), totalmente desprotegido. Quando o **C0008** foi tratado com TBAF, obteve-se fenol **C0010** com rendimento de 63%.

Esquema 3



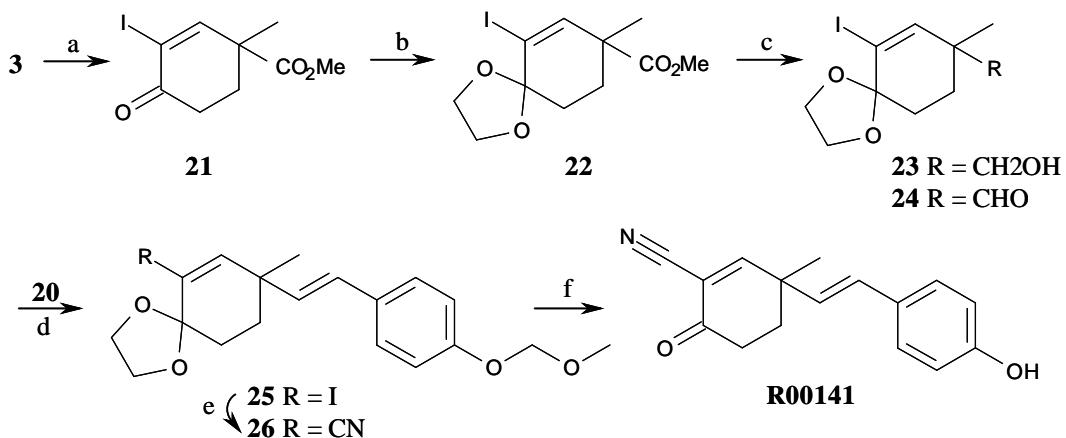
[000280] Reagentes e condições para o Esquema 3: (a) DIPEA, LiCl, 60°C, 20 h, 28%; (b) Zn(CN)₂, Pd(PPh₃)₄, 80 °C, 20 min, 68%; (c) TsOH, temp. ambiente, 30 min, 99%; (d) DMP, temp. ambiente, 1 h, 77%; (e) 6 N HCl(aq), temp. ambiente, 14 h, 88% (para **C0009**); TBAF, temp. ambiente, 10 min, 63% (para **C0010**).

Esquema 4

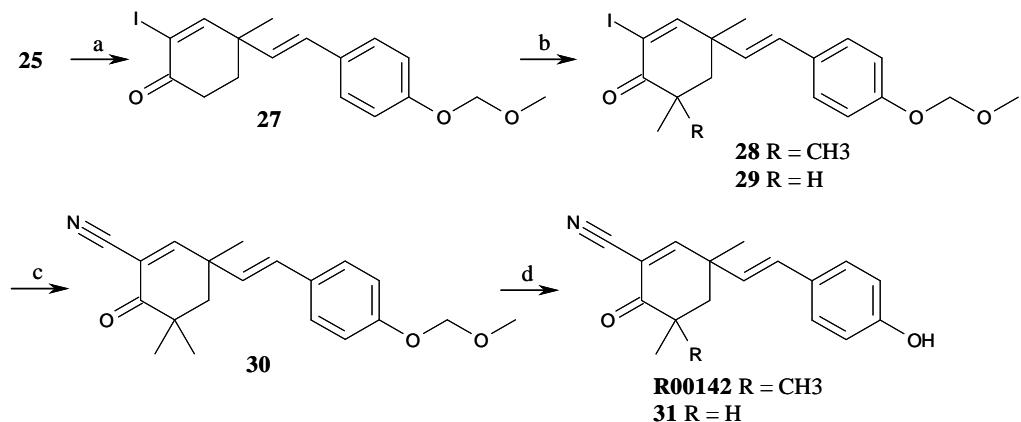


[000281] Reagentes e condições para o Esquema 4: (a) (i) K₂CO₃, temp. ambiente, 2 h; (ii) MOMCl, DIPEA, temp. ambiente, 14 h, 94%.

[000282] A síntese do análogo de Resveratrol **R00141** é resumida nos Esquemas 4 e 5, a seguir. O material de partida **3** foi primeiramente tratado com I₂/piridina para produzir iodeto de vinila **21** (74%). O iodeto de vinila foi posteriormente protegido para produzir cetal **22**, que foi usado diretamente na reação seguinte. O cetal **22** foi transformado em aldeído **24** em duas etapas, com alto rendimento (91%). O aldeído **24** reagiu com fosfato dietílico **20** sob condições básicas para produzir o composto **25** com rendimento de 89%. O iodeto de vinila **25** foi tratado com Zn(CN)₂ e uma quantidade catalítica de Pd(PPh₃)₄, e foi obtido o cianeto **26** com rendimento de 62%. Os grupos protetores cetal e MOM foram removidos em uma única etapa usando TsOH para produzir **R00141** (87%).

Esquema 5

[000283] Reagentes e condições para o Esquema 5: (a) I_2 , temp. ambiente, 16 h, 74%; (b) etilenoglicol, 110°C , 3 h; (c) (i) DIBAL-H, -78°C , 1 h; (ii) DMP, temp. ambiente, 20 min, 91%; (d) $t\text{-BuOK}$, 0°C até temp. ambiente, 2 h, 89%; (e) $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 80°C , 20 min, 62%; (f) TsOH , temp. ambiente, 2 min, 87%.

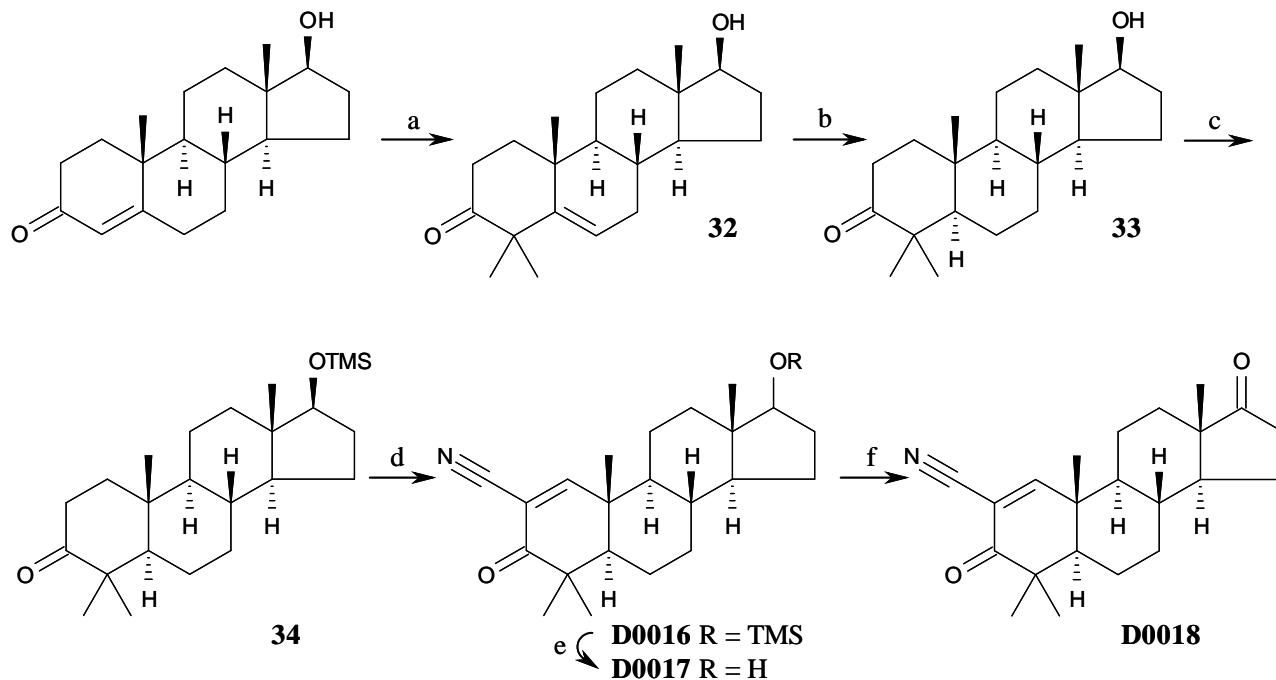
Esquema 6

[000284] Reagentes e condições para o Esquema 6: (a) TsOH , temp. ambiente, 89%; (b) (i) LHMDS, Mel, -78°C até temp. ambiente, 3 h; (ii) LHMDS, Mel, -78°C até temp. ambiente, 3 h, 48%; (b) $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 80°C , 20 min, 42%; (f) TsOH , temp. ambiente, 2 min, 93%.

[000285] **R00142** foi sintetizado a partir do composto **25** (Esquema 6). O composto **25** foi tratado com TsOH , removendo seletivamente o grupo cetal para produzir enona **27** (89%). O grupo *gem*-dimetil foi

posteriormente introduzido com o uso de LHMDS/Mel. A partir da reação, o composto **28** foi isolado com rendimento de 48% Também se obteve uma mistura dos compostos **28** e **29** (14%). Usando o mesmo protocolo descrito para a síntese de **R00141**, obteve-se **R00142** a partir do composto **28** com rendimento de 39%. A partir da mistura dos compostos **28** e **29**, obteve-se uma mistura de **R00142** e do composto **31** (denominada **R00142-1**).

Esquema 7

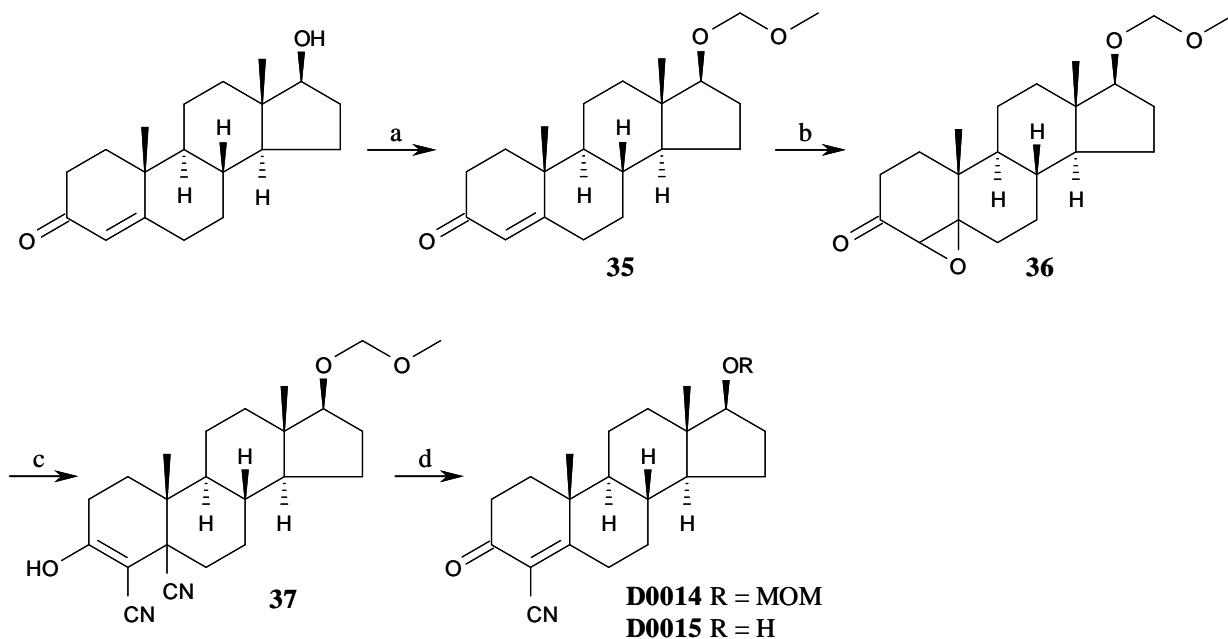


[000286] Reagentes e condições para o Esquema 7: (a) *t*-BuOK, Mel, temp. ambiente, 4 h, 62%; (b) H₂, 10% Pd/C, temp. ambiente, 16 h, 38%; (c) Imidazol, TMSCl, temp. ambiente, 1 h, 84%; (d) (i) LDA, TsCN, -78 °C a 0°C, 1 h; (ii) DDQ, 80 °C, 20 min, 50%; (e) TsOH, temp. ambiente, 5 min, 95%; (f) DMP, temp. ambiente, 2 h, 79%.

[000287] O análogo da DHEA **D0016** foi sintetizado a partir da testosterona (Esquema 7). A testosterona foi tratada com *t*-BuOK/Mel (Cao *et al.*, 2007) para introduzir o grupo *gem*-dimetil na posição 4, produzindo o composto **32** com rendimento de 62%. O composto **32** foi posteriormente hidrogenado para produzir **33** (38%). Após a proteção do grupo 17-hidroxila (rendimento de 84%), o composto **34** foi tratado com LDA/TsCN (Kahne and Collum, 1981), e seguiu-se a oxidação com DDQ para produzir o composto desejado **D0016** com rendimento de 50%.

[000288] **D0017** e **D0018** foram sintetizados a partir de **D0016** (Esquema 7). **D0016** foi tratado com TsOH para produzir **D0017** com rendimento de 95%. **D0017** foi oxidado com periodinana de Dess-Martin para produzir o composto **D0018** (79%).

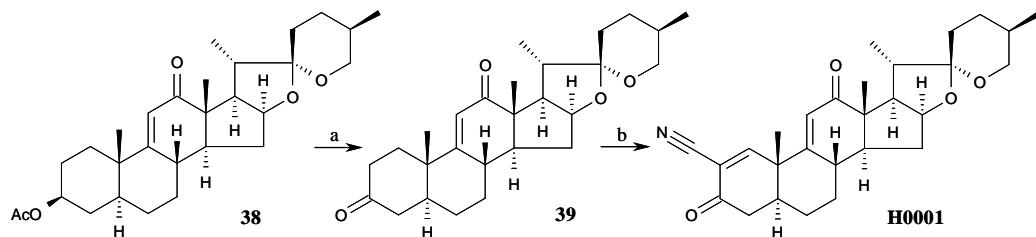
Esquema 8



[000289] Reagentes e condições para o Esquema 8: (a) MOMCl, DI-PEA, DMAP, temp. ambiente, 14 h, 98%; (b) H₂O₂, NaOH, 4 °C, 14 h, 71%; (c) NaCN, EtOH, 80 °C, 24 h; (d) 210 °C, 40 min, 23% de **D0014** (a partir de **36**) e 23% de **D0015** (a partir de **36**).

[000290] O composto **D0014** foi preparado a partir do composto **35** usando o protocolo descrito por Rasmusson *et al.*, 1986 (Esquema 8). O composto **35** (produzido a partir da testosterona com rendimento de 98%) foi tratado com peróxido de hidrogênio alcalino para produzir uma mistura de epímeros de epóxidos. A mistura foi convertida no composto **37**, diciano solúvel em base, que foi diretamente usado na etapa seguinte. A pirólise branda do composto **37** produziu os 4-ciano-esteroides correspondentes **D0014** (23%) e **D0015** (23%).

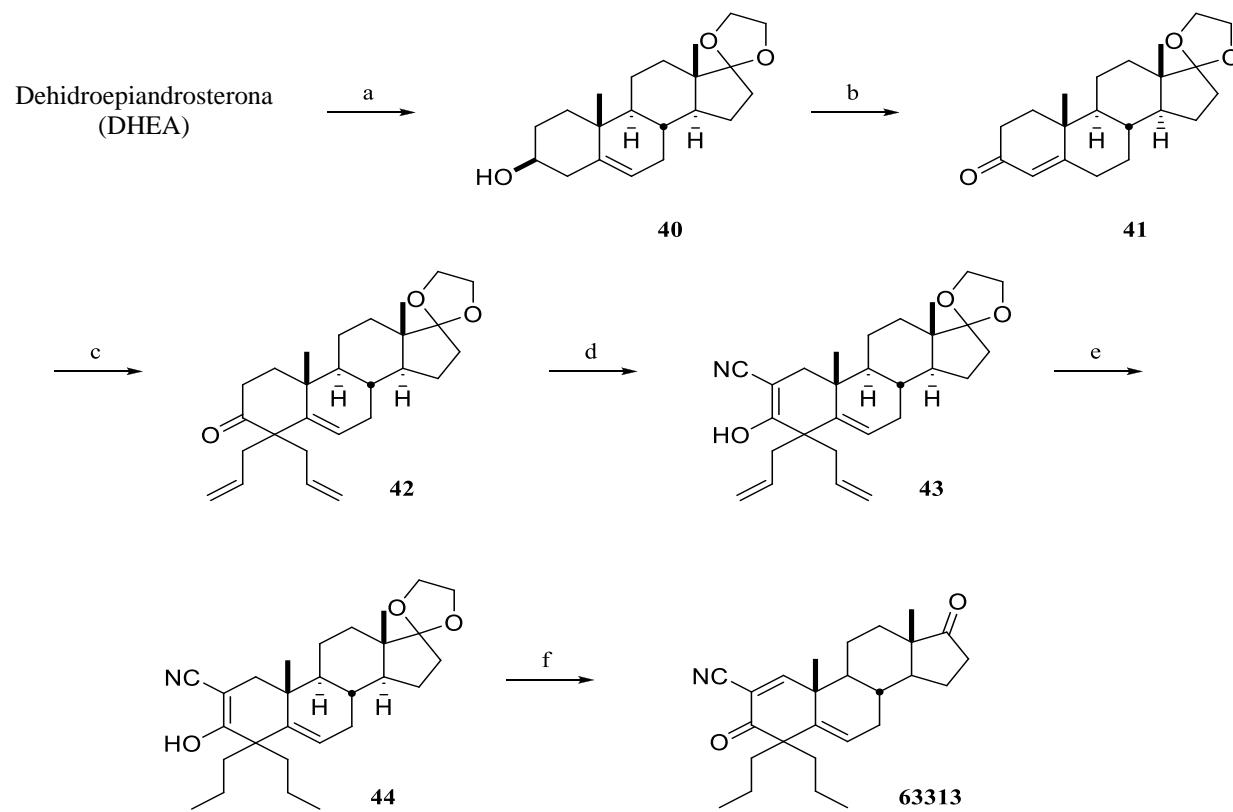
Esquema 9



[000291] Reagentes e condições para o Esquema 9: (a) (i) K₂CO₃, temp. ambiente, 4 h; (ii) PCC, NaOAc, temp. ambiente, 3 h, 95%; (b) (i) LDA, TsCN, -78 °C a 0°C, 1 h; (ii) DDQ, 80 °C, 20 min, 37%.

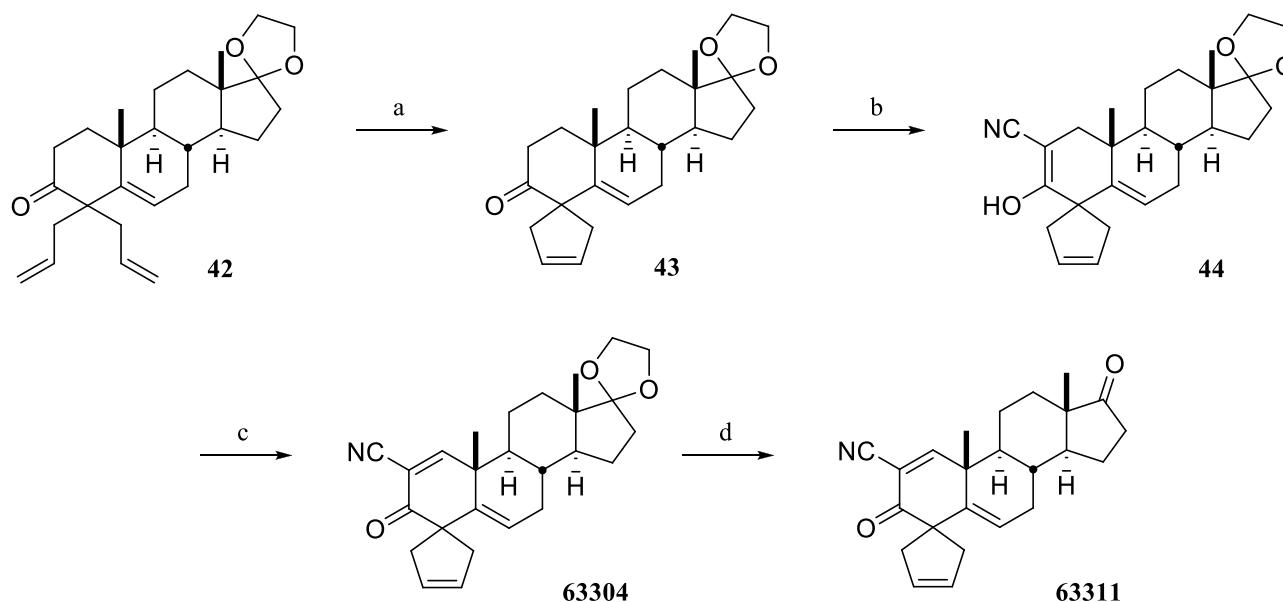
[000292] O análogo da hecogenina **H0001** foi sintetizado a partir do composto **38** (Esquema 9). O composto **38** foi preparado a partir do acetato de hecogenina usando o procedimento descrito (Barton *et al.*, 1980). O acetato **38** foi tratado com base, seguindo-se a oxidação com PCC para produzir cetona **39** com rendimento de 95%. **39** reagiu com LDA/TsCN (Kahne and Collum, 1981), seguindo-se a oxidação com DDQ para produzir o composto **H0001** (37%).

Esquema 10:



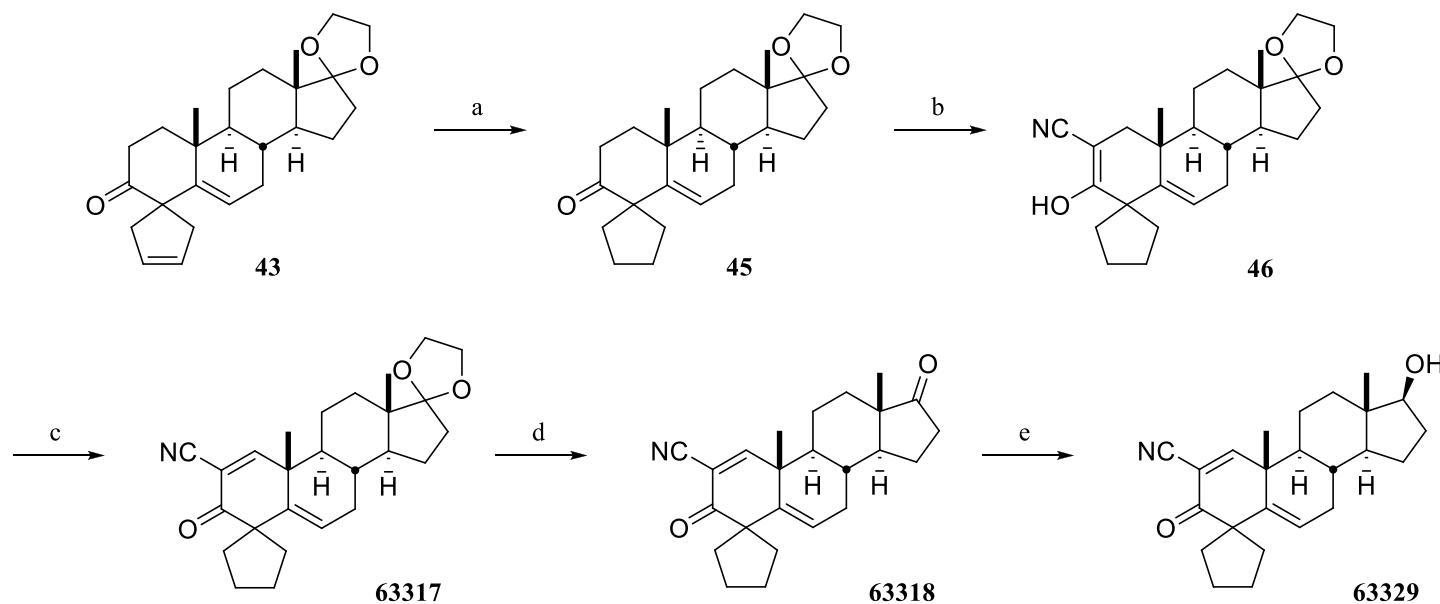
[000293] Reagentes e condições para o Esquema 10: (a) etilenoglicol, CSA, ciclo-hexano, Dean-Stark, refluxo, 20 h, 99%; (b) 3-metil-2-butanona, Al(O*i*-Pr)₃, tolueno, refluxo, 4 h, 72%; (c) KO*t*-Bu (1 M em THF), *t*-BuOH, brometo alílico, temp. ambiente, 2 h, 73%; (d) LDA, THF, -78 °C, 30 min; TsCN, -78°C, 30 min, 57%; (e) H₂ (1 atm), 10% Pd/C, THF, 2 h, 100%; (f) (i) DDQ, benzeno, 80°C, 3 h; (ii) 1 N HCl(aq), THF, temp. ambiente, 2 h, 10%.

Esquema 11:



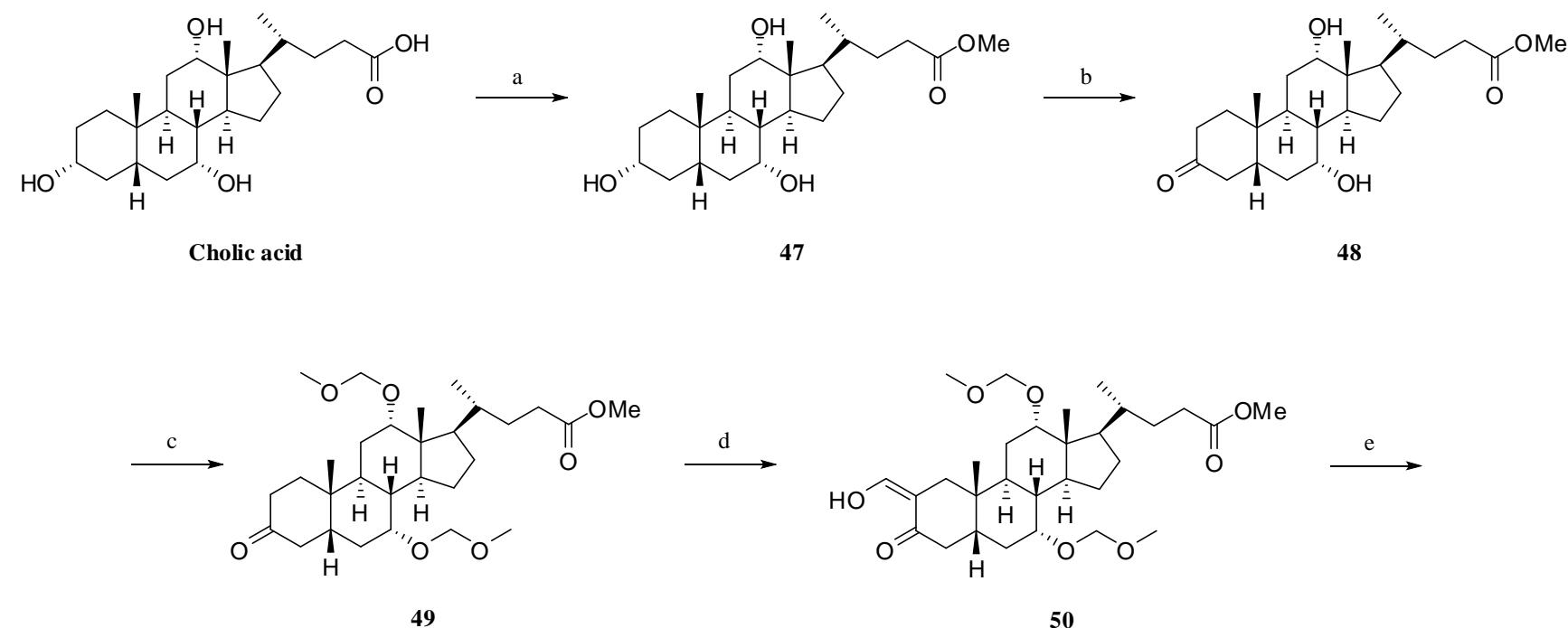
[000294] Reagentes e condições para o Esquema 11: (a) catalisador de Grubbs (2^a geração), CH_2Cl_2 , temp. ambiente, 2 h, 99%; (b) LDA, THF, tolueno, -78°C , 30 min; TsCN, -78°C , 30 min, 34%; (c) DDQ, benzeno, 80°C , 30 min, 18%; (d) 1 N HCl(aq), THF, H_2O , temp. ambiente, 14 h, 64%.

Esquema 12:

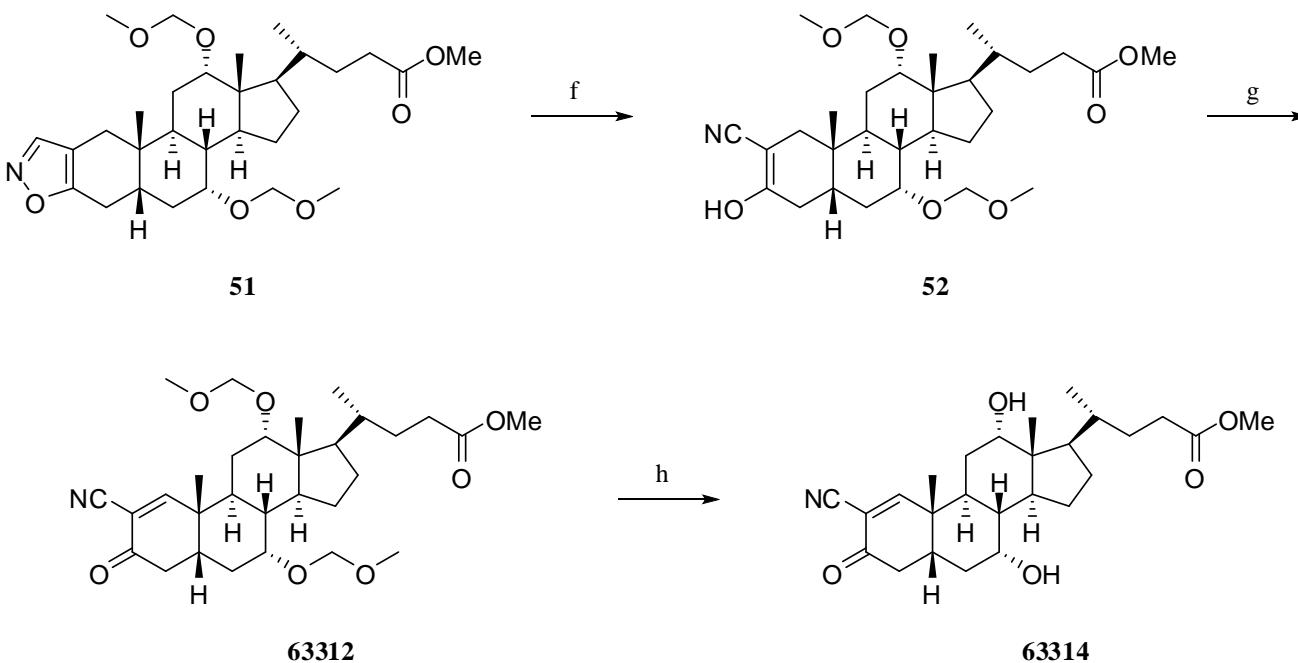


[000295] Reagentes e condições para o Esquema 12: (a) H_2 (1 atm), 5% Pd/C, THF, 2 h, 98%; (b) LDA, THF, -78°C, 30 min; TsCN, -78°C, 30 min, 55%; (c) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 21 h, 76% (d) 0,5 N HCl (aq); THF; temp. ambiente; 50 h; 98%; (e) $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, $i\text{-PrOH}$, tolueno, 75°C, 20 h, 20%.

Esquema 13a:



Esquema 13b:



[000296] Reagentes e condições para os Esquemas 13a e 13b: (a) AcCl, MeOH, temp. ambiente, 72 h; (b) Ag_2CO_3 / celita, tolueno, refluxo, 3 h, 66%; (c) MOM-Cl, *i*-Pr₂Net, CH_2Cl_2 , 45 °C, 14 h, 70%; (d) NaOMe, HCO_2Et , MeOH, temp. ambiente, 2 h; (e) $\text{NH}_2\text{OH-HCl}$, EtOH, H_2O , 60 °C, 14 h, 40%; (f) NaOMe, MeOH, THF, 55 °C, 2 h, 41%; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, temp. ambiente, 3 h; (ii) piridina, 55 °C, 72 h, 80%; (h) 2 N HCl(Et_2O), CH_2Cl_2 , temp. ambiente, 14 h, 48%.

Exemplo 3 – Caracterização de determinados produtos naturais incluindo um farmacóforo anti-inflamatório

[000297] **Composto 3:** Uma mistura dos compostos **1** (4,20 g; 24,4 mmols) e **2** (2,44 g; 24,4 mmols) em tolueno (1 mL) foi aquecida em um recipiente vedado a 130°C por 16 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, adicionou-se THF (10 mL) e 0,1 N HCl (5 mL). Após mexer por 20 min, uma solução de NaHCO₃ (aq) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água, secados com MgSO₄ e concentrados. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 15% em hexanos) para produzir o composto **3** (2,84 g; 68%) na forma de um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz); 5,98 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz); 3,75 (s, 3H); 2,50 (m, 3H); 1,99 (m, 1H); 1,45 (s, 3H). O espectro de RMN de ¹H é igual ao descrito na literatura (Danishefsky *et al.*, 1979).

[000298] **Composto 4:** Adicionou-se LHMDS (1,0 M em THF; 3,75 mL; 3,75 mmols), gota a gota, a uma solução do composto **3** (505 mg; 3,00 mmols) em THF (20 mL) a -78°C. Após mexer por 1 h, adicionou-se Mel (0,56 mL; 9,00 mmols) e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após o resfriamento a 0°C, a solução de NH₄Cl foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos combinados foram lavados com água, secados com MgSO₄ e concentrados. O produto bruto obtido foi dissolvido em THF (20 mL) e resfriado a -78°C. Adicionou-se LHMDS (1,0 M em THF; 3,75 mL; 3,75 mmols) novamente, gota a gota. Após mexer por 1 h a -78°C, adicionou-se Mel (0,56 mL; 9,00 mmols) e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após o resfriamento a 0°C, a solução de NH₄Cl foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos combinados foram lavados com água, secados com MgSO₄ e concentrados. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna

(sílica-gel, EtOAc 10% em hexanos) para produzir o composto **4** (420 mg, 71%) na forma de um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,78 (dd, 1H, J = 1,2; 10,2 Hz); 5,91 (d, 1H, J = 10,2 Hz); 3,74 (s, 3H); 2,54 (dd, 1H, J = 1,2; 14,1 Hz); 1,79 (d, 1H, J = 14,1 Hz); 1,40 (s, 3H); 1,12 (s, 3H); 1,02 (s, 3H).

[000299] **Composto 5:** Uma mistura do composto **4** (212 mg; 1,08 mmol), I_2 (824 mg; 3,24 mmols) e piridina (1,5 mL) em CCl_4 (3 mL) foi aquecida a 50 °C por 24 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, adicionou-se EtOAc (20 mL). A mistura foi lavada com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 1 N HCl (aq) e água, e depois secada com MgSO_4 . Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 7% a 10% em hexanos) para produzir o composto **5** (313 mg, 95%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,59 (d, 1H, J = 14,4 Hz); 1,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz); 1,42 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 25,0; 26,0; 27,9; 41,4; 45,5; 46,9; 52,7; 103,0; 157,7; 174,6; 196,2.

[000300] **Composto 6:** A uma solução do composto **5** (200 mg; 0,62 mmol) em MeOH (6 mL), adicionou-se $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (255 mg; 0,68 mmol) e NaBH_4 (26 mg; 0,68 mmol) a 0 °C. Após mexer por 1 h, adicionou-se NaBH_4 (26 mg; 0,68 mmol) novamente e a mistura foi agitada por mais 30 min. Foi adicionada água ao produto da reação e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água, secados com MgSO_4 e concentrados. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 10% a 20% em hexanos) para produzir o álcool alílico **6** (160 mg, 80%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,51 (s, 1H); 3,77 (dd, 1H, J = 1,2; 6,0 Hz); 3,69 (s, 3H); 2,34 (d, 1H, J = 14,4 Hz); 2,00 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 1,42 (d, 1H, J = 14,0 Hz); 1,26 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 19,1; 28,0; 28,6; 36,0; 44,5; 46,7; 52,3; 78,2; 107,3; 141,2; 175,8.

[000301] **Compostos 8 e 9:** Imidazol (203 mg; 2,99 mmols) e TMSCl (190 μ L; 1,49 mmol) foram adicionados sucessivamente a uma solução de álcool **6** (160 mg; 0,50 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C. Após mexer por 1 h, foi adicionada uma solução de NaHCO_3 (aq) e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos combinados foram secados com MgSO_4 e concentrados para produzir o composto **7** (194 mg, 95%). O composto **7** foi usado na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional.

[000302] Adicionou-se DIBAL-H (1,0 M em tolueno; 0,50 mL; 0,50 mmol) ao composto **7** (194 mg; 0,47 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) a -78 °C. Após mexer por 30 min, adicionou-se DIBAL-H (1,0 M em tolueno; 0,50 mL; 0,50 mmol) novamente e a mistura foi agitada por mais 30 min. Foi adicionada uma solução de tartarato de K-Na (aq) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até ficar transparente. Depois, a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 e os extratos combinados foram lavados com água, secados com MgSO_4 e concentrados. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 10% em hexanos) para produzir o composto **8** (150 mg; 87%) e aldeído **9** (11 mg; 6,4%). Composto **8**: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,09 (s, 1H); 3,80 (s, 1H); 3,21 (m, 2H); 2,19 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 1,88 (d, 1H, J = 14,4 Hz); 1,07 (d, 1H, J = 14,4 Hz); 0,99 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,20 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 0,90; 24,8; 26,3; 27,7; 37,0; 37,6; 43,0; 71,2; 83,0; 100,5; 144,2.

[000303] Misturou-se NaHCO_3 (430 mg; 5,12 mmols) e periodinana de Dess-Martin (434 mg; 1,02 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) à temperatura ambiente por 20 min e, depois, uma solução de álcool **8** (150 mg; 0,41 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi adicionada. Após mexer por 2 h, uma solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (aq) foi adicionada e a mistura foi agitada por 10 min. A mistura foi extraída com hexanos, os extratos combinados foram lavados com solução de NaHCO_3 (aq), secados com MgSO_4 e

concentrados. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 5% em hexanos) para produzir aldeído **9** (128 mg, 85%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,37 (s, 1H); 6,29 (s, 1H); 3,89 (s, 1H); 2,11 (d, 1H, J = 14,0 Hz); 1,29 (d, 1H, J = 14,0 Hz); 1,10 (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,23 (s, 9H).

[000304] **Composto 12:** Adicionou-se *n*-BuLi (2,5 M em hexanos; 1,46 mL; 3,65 mmols) a di-isopropilamina (0,54 mL; 3,82 mmols) em THF (2 mL) a -78°C. Depois de mexida a 0°C por 30 min, a mistura foi novamente resfriada a -78°C. O composto **10** (500 mg; 3,47 mmols) em THF (5 mL) foi então adicionado gota a gota. Após mexer por 1 h, o composto **11** (Cardona *et al.*, 1986) (1,11 g; 4,17 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada a -78°C por mais 2 h. Adicionou-se NH_4Cl (aq) para conter a reação e a mistura foi extraída com éter. Os extratos combinados foram lavados com água e secados com MgSO_4 . Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 10% a 20% em hexanos) para gerar o produto **12** (1,0 g; 70%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,73-6,89 (m, 3H); 5,10 (ddd; 1H; J = 3,2; 6,4; 8,4 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,20 (d, 1H, J = 2,8 Hz); 2,88 (dd, 1H, J = 8,8; 17,6 Hz); 2,80 (dd, 1H, J = 3,6; 17,6 Hz); 1,37 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 0,99 (s, 9H); 0,14 (s, 6H).

[000305] **Composto 13:** Adicionou-se Et_3N (1,06 mL; 7,62 mmols) e MsCl (0,24 mL; 3,09 mmols), sucessivamente, a uma solução do composto **12** (1,00 g; 2,42 mmols) em CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C. Após mexer por 30 min, uma solução de NaHCO_3 (aq) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água e secados com MgSO_4 . Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 10% em hexanos) para gerar o produto **13** (0,78 g; 81%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 7,06 (m, 1H); 6,99 (bs, 1H); 6,83 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,63 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 3,84 (s, 3H); 3,71 (s, 3H);

1,43 (s, 6H); 0,98 (s, 9H); 0,16 (s, 6H).

[000306] **Composto 14:** Uma mistura do composto **13** (3,70 g; 9,44 mmols), etilenoglicol (6,0 mL) e TsOH (0,80 g) em tolueno (25 mL) foi refluxada, usando um equipamento do tipo Dean-Stark, por 4 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi lavada com uma solução de NaHCO₃ (aq) e água e depois secada com MgSO₄. Após a concentração, o óleo acastanhado foi dissolvido em DMF (5 mL). Imidazol (2,70 g; 39,7 mmols) e TBSCl (1,50 g; 10 mmols) foram adicionados. Após mexer por 30 min, adicionou-se TBSCl (500 mg; 3,33 mmols) novamente e a mistura foi agitada por mais 30 min. Então, uma solução de NaHCO₃ (aq) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água e secados com MgSO₄. Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 10% a 15% em hexanos) para gerar o produto **14** (1,71 g; 43%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,85-6,90 (m, 2H); 6,79 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 6,60 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz); 6,07 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz); 3,95 (m, 4H); 3,83 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 1,30 (s, 6H); 1,00 (s, 9H); 0,15 (s, 6H).

[000307] **Composto 15:** Adicionou-se *n*-BuLi (2,5 M em hexanos, 3,30 mL, 8,25 mmols) a metilfosfonato dimetílico (1,0 mL, 9,35 mmols) em THF (10 mL) a -78 °C. Após mexer por 15 min, foi adicionada uma solução do composto **14** (1,20 g, 2,75 mmols) em THF (5 mL), gota a gota. Após mexer à temperatura ambiente por 2 h, uma solução de NH₄Cl (aq) foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e os extratos combinados foram lavados com água e secados com MgSO₄. Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 50% a 100% em hexanos) para gerar o produto **14** (1,32 g; 91%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,84-6,89 (d, 2H); 6,79 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 5,57 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz); 5,87 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz); 3,90-4,01 (m, 4H); 3,82 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,47 (d,

2H, $J = 20,4$ Hz); 1,26 (s, 6H); 0,99 (s, 9H); 0,15 (s, 6H).

[000308] **Composto 16:** A condensação dos compostos **9** e **15** foi realizada com o procedimento desenvolvido por Roush *et al.*, 1984. Adicionou-se MeCN (10 mL) e DIPEA (1,25 mL; 7,18 mmols) a uma mistura de LiCl (121 mg; 2,85 mmols) com o composto **15** (830 mg; 1,71 mmol) para produzir uma solução amarelada. O composto **9** (520 mg; 1,42 mmol) em MeCN (5 mL) foi, então, adicionado. A mistura da reação foi aquecida a 60 °C por 20 h e depois resfriada até a temperatura ambiente. Adicionou-se EtOAc e a mistura foi lavada com água, solução de NaHCO₃ (aq) e salmoura, depois secada com MgSO₄ e, por fim, concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 6% a 7% em hexanos) para gerar o produto **16** (310 mg). Os materiais de partida recuperados **9** e **15** foram tratados novamente sob as mesmas condições de reação para produzir mais 285 mg do produto **16**. O rendimento geral é 55%: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,82-6,86 (m, 2H); 6,77 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,70 (bs, 2H); 6,55 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 6,28 (s, 1H); 5,88 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 3,90 (m, 4H); 3,84 (bs, 1H); 3,81 (s, 3H); 1,80 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz); 1,40 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz); 1,22 (s, 6H); 1,11 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 0,98 (s, 9H); 0,83 (s, 3H); 0,23 (s, 9H); 0,14 (s, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -4,4; 1,4; 18,7; 20,7; 24,1; 25,9; 28,8; 28,9; 37,7; 42,9; 44,9; 54,1; 55,7; 64,9; 65,0; 81,5; 105,4; 110,3; 111,4; 120,4; 121,1; 124,1; 124,2; 130,1; 132,2; 143,3; 145,5; 151,2; 152,7; 201,7.

[000309] **Composto 17:** Adicionou-se Pd(PPh₃)₄ (90 mg; 0,078 mmol) em DMF (10 mL) a uma mistura do composto **16** (595 mg; 0,77 mmol) e Zn(CN)₂ (363 mg; 3,10 mmols) à temperatura ambiente sob Ar. A mistura foi aquecida a 80 °C por 20 min e resfriada até a temperatura ambiente. Éter foi adicionado e a mistura foi lavada com água, secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 5% a 10% em hexanos)

para gerar o produto **17** (352 mg, 68%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,82-6,85 (m, 2H); 6,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,68 (m, 2H); 6,55 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 6,51 (bs, 1H); 5,86 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 3,90 (m, 5H); 3,82 (s, 3H); 1,80 (d, 1H, J = 14,4 Hz); 1,42 (d, 1H, J = 14,0 Hz); 1,23 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 0,99 (s, 9H); 0,95 (s, 3H); 0,78 (s, 3H); 0,23 (s, 9H); 0,15 (s, 6H).

[000310] **Composto 18:** Adicionou-se TsOH (240 mg; 1,26 mmol) a uma solução do composto **17** (160 mg; 0,24 mmol) em acetona (5 mL) e água (1 mL), à temperatura ambiente. Após mexer por 30 min, uma solução de NaHCO_3 (aq) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água e secados com MgSO_4 . Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 20% a 33% em hexanos) para gerar o produto **18** (142 mg; 99%): ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 6,82-6,85 (m; 2H); 6,79 (d; 1H; J = 8,0 Hz); 6,77 (d; 1H; J = 16,0 Hz); 6,66 (d; 1H; J = 16,0 Hz); 6,59 (m; 1H); 6,55 (d; 1H; J = 15,6 Hz); 5,85 (d; 1H; J = 15,6 Hz); 3,96 (dd; 1H; J = 1,6; 6,8 Hz); 3,92 (m; 4H); 3,82 (s; 3H); 1,82 (d; 1H; J = 14,4 Hz); 1,48 (d; 1H; J = 14,0 Hz); 1,24 (s; 3H); 1,23 (s; 3H); 1,15 (s; 3H); 1,03 (s; 3H); 0,99 (s; 9H); 0,80 (s; 3H); 0,15 (s; 6H). O composto foi contaminado com impurezas não identificadas.

[000311] **Composto C0008:** Usando o procedimento descrito para a síntese do composto **9** a partir do composto **8**, **C0008** (110 mg, 77%) foi produzido a partir do composto **18** (142 mg; 0,24 mmol): ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 7,50 (d; 1H; J = 1,5 Hz); 6,76-6,83 (m; 4H); 6,72 (d; 1H; J = 16,2 Hz); 6,53 (d; 1H; J = 15,9 Hz); 5,82 (d; 1H; J = 15,9 Hz); 3,91 (m; 4H); 3,81 (s; 3H); 2,06 (dd; 1H; J = 1,5; 14,7 Hz); 1,95 (d; 1H; J = 14,4 Hz); 1,33 (s; 3H); 1,24 (s; 3H); 1,24 (s; 3H); 1,16 (s; 3H); 1,05 (s; 3H); 0,98 (s; 9H); 0,14 (s; 6H); m/z 616,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[000312] **Composto C0009:** Uma mistura de **C0008** (90 mg; 0,15

mmol); 6 N HCl (aq) (1 mL) e THF (5 mL) foi mexida de um dia para o outro, à temperatura ambiente. Adicionou-se EtOAc e a mistura foi lavada com água, secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 33% em hexanos) para gerar o produto **C0009** (58 mg, 88%): ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ 7,64 (d; 1H; *J* = 15,3 Hz); 7,39 (d; 1H; *J* = 1,5 Hz); 7,10 (dd; 1H; *J* = 1,8; 8,4 Hz); 6,89-6,98 (m; 3H); 6,56 (d; 1H; *J* = 15,3 Hz); 6,12 (d; 1H; *J* = 15,3 Hz); 5,93 (s; 1H); 3,94 (s; 3H); 2,03 (dd; 1H; *J* = 1,8; 14,7 Hz); 1,92 (d; 1H; *J* = 14,4 Hz); 1,42 (s; 3H); 1,41 (s; 3H); 1,33 (s; 3H); 1,11 (s; 3H); 0,92 (s; 3H); ¹³C RMN (100 MHz; CDCl₃) δ 20,8; 20,8; 25,8; 25,9; 29,2; 39,4; 41,5; 47,0; 56,0; 60,4; 110,3; 114,0; 114,9; 115,7; 118,3; 123,4; 124,0; 126,4; 145,2; 146,8; 148,7; 151,1; 162,5; 196,2; 197,4; 197,6; m/z 458,1 (M+Na⁺).

[000313] **Composto C0010:** Adicionou-se TBAF (1,0 M em THF; 74 μL; 0,074 mmol) a uma solução de **C0008** (40 mg; 0,067 mmol) em THF (3 mL). Após mexer por 10 min, adicionou-se EtOAc. A mistura foi lavada com água, secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 33% em hexanos) para gerar o produto **C0010** (20 mg, 63%): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,49 (d; 1H; *J* = 1,6 Hz); 6,86 (m; 3H); 6,84 (d; 1H; *J* = 16,0 Hz); 6,72 (d; 1H; *J* = 16,0 Hz); 6,53 (d; 1H; *J* = 16,0 Hz); 5,82 (d; 1H; *J* = 16,0 Hz); 5,71 (s; 1H); 3,92 (bs; 7H); 2,06 (dd; 1H; *J* = 2,0; 14,4 Hz); 1,95 (d; 1H; *J* = 14,4 Hz); 1,34 (s; 3H); 1,25 (s; 3H); 1,24 (s; 3H); 1,17 (s; 3H); 1,06 (s; 3H); m/z 480,2 (M+1).

[000314] **Composto 20:** Uma mistura de K₂CO₃ (7,00 g; 50,7 mmols) com o composto **19** (2,70 g; 9,44 mmols) em MeOH (150 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi filtrada, e o filtrado obtido foi concentrado para produzir sal bruto de potássio, que foi suspenso em THF (50 mL). Adicionou-se DIPEA (5,42 mL; 31,2 mmols) e MOMCl (2,70 mL; 35,5 mmols) sucessivamente. A mistura esbranqui-

çada foi mexida de um dia para o outro, à temperatura ambiente. Adicionou-se EtOAc e a mistura foi lavada com água, secada com MgSO₄ e concentrada. O óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, MeOH 5% em CH₂Cl₂) para gerar o produto **20** (2,53 g; 94%).

[000315] **Composto 21:** Uma mistura do composto **3** (280 mg; 1,67 mmol), I₂ (630 mg; 2,48 mmols) e piridina (2 mL) em CCl₄ (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Adicionou-se EtOAc, a mistura foi lavada com solução de Na₂S₂O₃ (aq), 1 N HCl (aq) e água, e depois secada com MgSO₄. Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 12% em hexanos) para produzir o composto **21** (364 mg, 74%): ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ □7,68 (s; 1H); 3,77 (s; 3H); 2,69-2,74 (m; 2H); 2,52 (m; 1H); 2,04 (m; 1H); 1,47 (s; 3H); ¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃) δ 24,7; 32,5; 33,4; 48,0; 52,8; 104,3; 159,6; 173,3; 191,1.

[000316] **Composto 22:** Uma mistura do composto **21** (370 mg; 1,26 mmol), etilenoglicol (1 mL) e PPTS (80 mg) em tolueno (3 mL) foi aquecida em refluxo usando um equipamento do tipo Dean-Stark por 3 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, adicionou-se EtOAc. A mistura foi lavada com solução de NaHCO₃ (aq) e água, e depois secada com MgSO₄. Após a concentração, o produto bruto **22** (400 mg, 94%) foi obtido, tendo sido usado na etapa seguinte para purificação adicional. Composto **22**: ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ □6,65 (s; 1H); 4,21 (m; 2H); 3,98 (m; 2H); 3,69 (s; 3H); 2,30 (m; 1H); 1,96 (m; 2H); 1,75 (m; 1H); 1,30 (s; 3H).

[000317] **Compostos 23, 24:** Usando o procedimento descrito para a síntese dos compostos **8** e **9** a partir do composto **7**, os compostos **23** (185 mg, 50%) e **24** (150 mg, 41%) foram produzidos a partir do composto **22** (400 mg; 1,18 mmol).

[000318] Usando o procedimento descrito para a síntese do compos-

to **9** a partir do composto **8**, o composto **24** (158 mg, 85%) foi produzido a partir do composto **23** (185 mg; 0,60 mmol).

[000319] **Composto 23:** ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ □6,45 (s; 1H); 4,21 (m; 2H); 3,98 (m; 2H); 3,39 (m; 2H); 1,85-2,00 (m; 4H); 1,54 (m; 1H); 1,04 (s; 3H); ^{13}C RMN (100 MHz; CDCl_3) δ 22,2; 28,7; 30,5; 42,4; 65,4; 65,6; 69,7; 104,5; 105,8; 149,6.

[000320] **Composto 24:** ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ □9,43 (s; 1H); 6,47 (s; 1H); 4,21 (m; 2H); 3,98 (m; 2H); 2,16 (m; 1H); 1,94 (m; 2H); 1,71 (m; 1H); 1,16 (s; 3H); ^{13}C RMN (100 MHz; CDCl_3) δ 20,8; 27,3; 30,6; 52,1; 65,7; 65,8; 105,1; 107,4; 143,4; 199,9.

[000321] **Composto 25:** Foi adicionado *t*-butóxido de potássio (790 mg; 7,05 mmols) em THF (20 mL) a uma solução do composto **20** (2,13 g; 7,39 mmols) em THF (10 mL) a 0 °C. Após mexer por 45 min, foi adicionada uma solução do composto **24** (512 mg; 1,67 mmol) em THF (10 mL). A mistura foi agitada a 0 °C por 1 h e à temperatura ambiente por mais 1 h. Adicionou-se EtOAc, a mistura foi lavada com água e secada com MgSO_4 . Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 12% em hexanos) para gerar o produto **25** (680 mg; 89%): ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ □7,27 (d; 2H; J = 10,4 Hz); 6,97 (d; 2H; J = 10,4 Hz); 6,47 (s; 1H); 6,27 (d; 1H; J = 16,4 Hz); 5,92 (d; 1H; J = 16,0 Hz); 5,16 (s; 2H); 4,22 (m; 2H); 3,97 (m; 2H); 3,48 (s; 3H); 1,94 (m; 2H); 1,80 (m; 2H); 1,12 (s; 3H); RMN (100 MHz; CDCl_3) δ 27,2; 30,6; 33,3; 43,0; 55,9; 65,4; 65,8; 94,3; 103,4; 105,9; 116,2; 127,3; 128,0; 130,9; 133,7; 150,4; 156,6.

[000322] **Composto 26:** Usando o procedimento descrito para a síntese do composto **17** a partir do composto **16**, o composto **26** (36 mg, 62%) foi produzido a partir do composto **25** (75 mg; 0,17 mmol). ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ □ 7,28 (d; 2H; J = 10,4 Hz); 6,98 (d; 2H; J = 10,4 Hz); 6,54 (s; 1H); 6,21 (d; 1H; J = 16,4 Hz); 5,91 (d; 1H; J = 16,0

Hz); 5,17 (s; 2H); 4,24 (m; 2H); 3,96-4,07 (m; 2H); 3,47 (s; 3H); 1,78-1,89 (m; 4H); 1,27 (s; 3H).

[000323] **Composto R00141:** Adicionou-se TsOH (77 mg; 0,40 mmol) a uma solução do composto **26** (36 mg; 0,081 mmol) em acetona (3 mL) à temperatura ambiente e a acetona foi removida sob pressão reduzida para produzir um sólido branco, que foi secado a vácuo (2 mm Hg) por 2 min. Adicionou-se acetona (10 mL) e NaHCO₃ (1,0 g). Após mexer por 5 min, a mistura foi filtrada por uma placa de celita. O filtrado foi concentrado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 15% a 25% em hexanos) para gerar o produto **R00141** (18 mg, 87%): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,47 (d; 1H; *J* = 1,2 Hz); 7,25 (d; 2H; *J* = 9,2 Hz); 6,82 (d; 2H; *J* = 8,8 Hz); 6,27 (d; 1H; *J* = 16,4 Hz); 5,96 (d; 1H; *J* = 16,4 Hz); 5,26 (bs; 1H); 2,52-2,66 (m; 2H); 2,04-2,14 (m; 2H); 1,43 (s; 3H); ¹³C RMN (100 MHz; CDCl₃) δ 26,8; 33,6; 34,2; 40,0; 114,0; 115,7; 116,4; 127,8; 128,6; 129,2; 130,5; 155,8; 167,6; 192,1.

[000324] **Composto 27:** Adicionou-se TsOH (5,04 g; 26,5 mmols) a uma solução do composto **25** (680 mg; 1,50 mmol) em acetona (25 mL) e água (5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente até que o composto **25** fosse completamente consumido pela análise TLC. Adicionou-se EtOAc e a mistura foi lavada com água e solução de NaHCO₃ (aq), e depois secada com MgSO₄. Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 10% em hexanos) para gerar o produto **25** (550 mg; 89%): ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ 7,52 (s; 1H); 7,28 (m; 2H); 7,00 (m; 2H); 6,33 (d; 1H; *J* = 16,2 Hz); 5,98 (d; 1H; *J* = 16,2 Hz); 5,18 (s; 2H); 3,48 (s; 3H); 2,68 (m; 2H); 2,09 (m; 2H); 1,37 (s; 3H).

[000325] **Composto 28:** Usando o procedimento descrito para a síntese do composto **4** a partir do composto **3**, o composto **28** (280 mg, 48%) foi produzido a partir do composto **27** (550 mg; 1,34 mmol). A

partir dessa reação, uma mistura dos compostos **28** e **29** (85 mg, 14%) também foi obtida.

[000326] **Composto 28:** ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7,61 (s; 1H); 7,28 (d; 2H; J = 8,8 Hz); 6,99 (d; 2H; J = 8,8 Hz); 6,29 (d; 1H; J = 16,4 Hz); 6,07 (d; 1H; J = 16,4 Hz); 5,17 (s; 2H); 3,47 (s; 3H); 2,05 (dd; 1H; J = 1,2; 14,4 Hz); 1,99 (d; 1H; J = 14,0 Hz); 1,32 (s; 3H); 1,20 (s; 3H); 1,16 (s; 3H); ^{13}C RMN (100 MHz; CDCl_3) δ 27,1; 27,8; 29,9; 42,0; 43,2; 48,6; 55,9; 94,3; 102,8; 116,3; 127,2; 128,0; 130,5; 134,8; 156,8; 162,6; 197,2.

[000327] **Composto 30:** Usando o procedimento descrito para a síntese do composto **17** a partir do composto **16**, o composto **30** (90 mg, 42%) foi produzido a partir do composto **28** (280 mg; 0,66 mmol): ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7,56 (d; 1H; J = 1,6 Hz); 7,28 (m; 2H); 7,01 (m; 2H); 6,26 (d; 1H; J = 16,4 Hz); 6,07 (d; 1H; J = 16,4 Hz); 5,18 (s; 2H); 3,47 (s; 3H); 2,07 (dd; 1H; J = 1,6; 14,8 Hz); 1,96 (d; 1H; J = 14,8 Hz); 1,39 (s; 3H); 1,20 (s; 3H); 1,17 (s; 3H); ^{13}C RMN (100 MHz; CDCl_3) δ 26,3; 26,5; 29,7; 39,4; 41,7; 47,8; 56,0; 94,2; 114,5; 114,9; 116,4; 127,3; 128,9; 130,0; 133,3; 157,1; 165,7; 197,2.

[000328] **Composto C00142:** Usando o procedimento descrito para a síntese de **C00141** a partir do composto **26**, o composto **C00142** (70 mg, 93%) foi produzido a partir do composto **30** (90 mg; 0,27 mmol): ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 7,56 (d; 1H; J = 1,5 Hz); 7,21 (m; 2H); 6,83 (m; 2H); 6,23 (d; 1H; J = 16,5 Hz); 6,07 (bs; 1H); 6,01 (d; 1H; J = 16,5 Hz); 2,04 (dd; 1H; J = 1,5; 14,7 Hz); 1,94 (d; 1H; J = 14,7 Hz); 1,37 (s; 3H); 1,19 (s; 3H); 1,16 (s; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3) δ 26,3; 26,5; 29,6; 39,4; 41,7; 47,7; 114,5; 114,7; 115,7; 127,5; 128,7; 129,1; 132,5; 155,9; 166,4; 197,7; m/e 282,1 (M+1).

[000329] **R00142-1:** Usando o procedimento descrito para a síntese de **C00142** a partir do composto **28**, **C00142-1** (uma mistura 1:1 de **31** e **C00142**) foi preparado a partir de uma mistura dos compostos **28** e

29 (2 mg; 4,6 µmols). O ^1H RMN que pode ser identificado para o composto **31** é: (400 MHz; CDCl_3) δ 7,41 (d; 1H; J = 2,4 Hz); 6,23 (d; 1H; J = 16,4 Hz); 5,97 (d; 1H; J = 16,4 Hz); 2,61 (m; 1H); 1,39 (s; 3H); 1,15 (d; 3H; J = 6,8 Hz); LC-MS mostra que os tempos de retenção para os compostos **31** e **C00142** são 6,52 min com m/z 290,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$) e 7,36 min com m/z 304,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$), respectivamente.

[000330] **Composto 32:** Testosterona (5,19 g; 18,0 mmols) foi adicionada em uma única porção a uma solução de *t*-BuOK (5,96 g; 53,2 mmols) em *t*-BuOH (100 mL), à temperatura ambiente. Após mexer por 5 min, adicionou-se Mel (6,64 mL; 106,4 mmols), gota a gota, ao longo de 10 min. Após mexer à temperatura ambiente por 4 h, água (75 mL) foi adicionada e removeu-se *t*-BuOH sob pressão reduzida. O sólido branco precipitado foi coletado por filtração e lavado com água. O sólido branco foi dissolvido em CH_2Cl_2 , secado com MgSO_4 e concentrado. O produto bruto foi recristalizado a partir da acetona (80 mL) para produzir o composto **32** (3,50 g; 62%) na forma de um sólido cristalino branco: ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5,56 (dd; 1H; J = 2,8; 6,8 Hz); 3,66 (m; 1H); 2,40-2,62 (m; 2H); 1,99-2,19 (m; 3H); 1,86 (m; 1H); 1,26-1,70 (m; 9H); 1,24 (s; 6H); 0,94-1,18 (m; 3H); 0,87 (s; 3H); 0,77 (s; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3) δ 11,0; 19,3; 20,8; 23,3; 27,2; 30,2; 30,5; 31,2; 31,2; 32,0; 33,6; 36,5; 37,1; 42,7; 48,6; 49,0; 51,3; 81,7; 119,6; 149,8; 216,7.

[000331] **Composto 33:** O composto **32** (1,05 g; 3,32 mmols) e 10% PD sobre carbono (500 mg) em EtOH (50 mL) foram hidrogenados (1 atm) por 16 h à temperatura ambiente. A mistura da reação foi filtrada usando uma placa de celite, e o filtrado foi concentrado para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, CH_2Cl_2 5% a 9% em EtOAc) para produzir o composto **33** (400 mg, 38%) na forma de um sólido branco : ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 3,63 (m; 1H); 2,63 (ddd; 1H; J = 6,6; 12,9; 15,5 Hz); 2,32

(ddd; 1H; J = 3,3; 5,4; 15,5 Hz); 1,92-2,14 (m; 2H); 1,77-1,83 (m; 2H); 1,19-1,65 (m; 11H); 1,08 (m; 1H); 1,06 (s; 6H); 1,05 (s; 3H); 0,65-0,95 (m; 3H); 0,75 (s; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3) δ 11,1; 14,0; 20,4; 21,8; 22,3; 23,3; 25,7; 30,5; 32,0; 34,6; 35,2; 36,5; 36,5; 38,1; 42,9; 47,8; 50,9; 55,5; 55,8; 81,8; 217,4.

[000332] **Composto 34:** Imidazol (125 mg; 1,84 mmol) e TMSCl (155 μL ; 1,22 mmol) foram adicionados a uma solução do composto **33** (195 mg; 0,61 mmol) em CH_2Cl_2 (6,0 mL) à temperatura ambiente. Após mexer por 1 h, a mistura da reação foi lavada com uma solução de NaHCO_3 (aq), secada com MgSO_4 e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, hexanos a 5% em éter) para produzir o composto **34** (200 mg, 84%): ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 3,53 (dd; 1H; J = 8,0; 8,4 Hz); 2,63 (ddd; 1H; J = 7,2; 13,2; 15,2 Hz); 2,32 (ddd; 1H; J = 3,2; 5,2; 15,2 Hz); 1,97 (ddd; 1H; J = 3,2; 5,6; 13,2 Hz); 1,71-1,91 (m; 3H); 1,19-1,59 (m; 10H); 1,06 (s; 3H); 1,05 (s; 6H); 0,78-0,99 (m; 3H); 0,70 (s; 3H); 0,66 (m; 1H); 0,07 (s; 9H); ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3) δ 0,1; 11,3; 13,9; 20,5; 21,7; 22,3; 23,4; 25,7; 30,8; 32,1; 34,7; 35,2; 36,5; 36,8; 38,1; 42,9; 47,8; 50,6; 55,6; 56,0; 81,6; 217,3.

[000333] **Composto D0016:** Adicionou-se *n*-BuLi (2,5 M em hexanos; 0,41 mL; 1,03 mmol) em di-isopropilamina (159 μL ; 1,12 mmol) em THF (0,6 mL) a -78 °C. Após mexer a 0 °C por 30 min, a mistura da reação foi resfriada novamente a -78 °C, e o composto **34** (200 mg; 0,51 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado, gota a gota. Após mexer por 30 min a -78 °C, adicionou-se TsCN (371 mg; 2,04 mmols) em THF (2,0 mL). Após mexer por mais 30 min, água (1 mL) foi adicionada para conter a reação. A mistura da reação foi ajustada para pH 3 usando 3 N HCl (aq) e extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água, secados com MgSO_4 e concentrados. O produto bruto obtido foi dissolvido em benzeno (15 mL) e adicionou-se

DDQ (116 mg; 0,51 mmol). A solução avermelhada foi refluxada por 20 min e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi lavada com solução de NaHCO₃ (aq) e água, e depois secada com MgSO₄. Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 0% a 5% em CH₂Cl₂) para produzir **D0016** (106 mg, 50%): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,84 (s; 1H); 3,55 (dd; 1H; *J* = 8,4; 8,4 Hz); 1,80-1,92 (m; 3H); 1,64-1,73 (m; 3H); 1,40-1,58 (m; 5H); 1,26 (m; 1H); 1,19 (s; 3H); 1,17 (s; 3H); 1,11 (s; 3H); 0,86-1,16 (m; 4H); 0,73 (s; 3H); 0,08 (s; 9H).

[000334] **Composto D0017**: Adicionou-se *p*-TsOH (220 mg; 1,16 mmol) a uma solução de **D0016** (95 mg; 0,23 mmol) em acetona (2 mL) e água (0,4 mL). Após mexer à temperatura ambiente por 5 min, uma solução de NaHCO₃ (aq) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos combinados foram secados com MgSO₄ e concentrados. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc a 33% em hexanos) para produzir **D0017** (75 mg, 95%): ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ 7,85 (s; 1H); 3,67 (dd; 1H; *J* = 8,4; 8,7 Hz); 2,08 (m; 1H); 1,20-1,96 (m; 12 H); 1,19 (s; 3H); 1,18 (s; 3H); 1,11 (s; 3H); 0,86-1,14 (m; 4H); 0,78 (s; 3H); ¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃) δ 11,5; 16,1; 20,7; 21,6; 22,0; 23,5; 27,0; 30,6; 31,5; 35,6; 36,5; 40,8; 43,2; 45,1; 51,1; 51,3; 51,9; 81,6; 114,7; 115,3; 168,8; 198,2.

[000335] **Composto D0018**: Adicionou-se NaHCO₃ (140 mg; 1,66 mmol) e periodinana de Dess-Martin (177 mg; 0,42 mmol), sucessivamente, a uma solução de **D0017** (57 mg; 0,17 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) à temperatura ambiente. Após mexer por 2 h, uma solução de Na₂S₂O₃ (aq) a 5% foi adicionada. A mistura da reação foi extraída com éter e os extratos combinados foram lavados com solução de NaHCO₃ (aq), secados com MgSO₄ e concentrados. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc a

20% em hexanos) para produzir **D0018** (45 mg, 79%), que foi contaminado com algumas impurezas. A recristalização a partir do EtOAc/hexanos produziu **D0018** (38 mg) purificado na forma de um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 7,84 (s; 3H); 2,48 (m; 1H); 1,26-2,18 (m; 12H); 1,21 (s; 3H); 1,20 (s; 3H); 1,13 (s; 3H); 1,08 (m; 1H); 0,91 (s; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3) δ 13,8; 15,8; 20,1; 21,2; 21,6; 21,7; 26,7; 30,5; 31,0; 34,8; 35,6; 40,5; 44,8; 47,5; 50,9; 51,1; 51,5; 114,6; 114,8; 167,8; 197,7; 219,9.

[000336] **Composto 35:** Adicionou-se di-isopropiletilamina (12,2 mL; 70,0 mmol), MOMCl (2,66 mL; 35,0 mmols) e DMAP (0,21 g; 1,7 mmol), sucessivamente, a uma solução misturada de testosterona (5,05 g; 17,5 mmols) em CH_2Cl_2 (50 mL). Após mexer à temperatura ambiente por 14 h, uma solução de NaHCO_3 (aq) foi adicionada. Após mexer por 10 min, a camada orgânica foi separada, lavada com 1 N HCl (aq), solução de NaHCO_3 (aq) e água, e depois secada com MgSO_4 . Após a concentração, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 9% a 33% em hexanos) para produzir o composto **35** (5,66 g; 98%), na forma de um sólido branco: ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5,73 (bs; 1H); 4,63 (m; 2H); 3,53 (dd; 1H; J = 8,4; 8,4 Hz); 3,35 (s; 3H); 2,32-2,47 (m; 3H); 2,28 (m; 1H); 2,04 (m; 2H); 1,90 (m; 1H); 1,85 (m; 1H); 1,24-1,75 (m; 7H); 1,19 (s; 3H); 1,15 (m; 1H); 0,88-1,06 (m; 3H); 0,82 (s; 3H).

[000337] **Compostos D0014 e D0015:** Uma solução do composto **35** (1,66 g; 5,0 mmols) em MeOH (80 mL) foi tratada com uma solução de 30% H_2O_2 (aq) (3,52 mL; 35,2 mmols) e NaOH (aq) (2,5 N; 1,40 mL; 3,50 mmols) a 0°C. Após mexer a 4°C por 14 h, água (200 mL) foi adicionada e a mistura da reação foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com água, secada com MgSO_4 e concentrada para produzir epóxido **36** (1,24 g; 71%), na forma de uma mistura de epímeros. Uma solução de epóxido **36** (1,20 g; 3,47 mmols) em

EtOH (60 mL) foi tratada com uma solução de NaCN (1,70 g; 34,7 mmols) em água (18 mL). Após refluxo por 24 h, o EtOH foi removido por evaporação. Uma solução de NaOH (aq) a 10% (30 mL) foi adicionada, à temperatura ambiente, e a mistura foi extraída com éter. A camada aquosa foi acidificada com 6 N HC1 (aq) (30 mL) a 0 °C até o pH 2 e extraída com EtOAc. Os extratos de EtOAc combinados foram lavados com água, secados com MgSO₄ e concentrados para produzir **37** bruto na forma de uma espuma branca sólida. O composto **37** foi aquecido a 210°C, a vácuo (5 mmHg), por 40 min, e resfriado até a temperatura ambiente. O óleo viscoso acastanhado foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 33% a 50% em hexanos) para produzir o composto **D0014** (290 mg, 23% a partir de **36**) e **D0015** (260 mg, 23% a partir de **36**) na forma de sólidos brancos.

[000338] **D0014:** ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 4,63 (m; 2H); 3,54 (dd; 1H; *J* = 8,4 Hz); 3,35 (s; 3H); 3,07 (ddd; 1H; *J* = 2,4; 3,6; 15,2 Hz); 1,90-2,13 (m; 4H); 1,43-1,80 (m; 7H); 1,30-1,40 (m; 2H); 1,27 (s; 3H); 1,10-1,21 (m; 2H); 0,94-1,10 (m; 2H); 0,83 (s; 3H); ¹³C RMN (100 MHz; CDCl₃) δ 11,6; 18,0; 20,5; 23,1; 27,9; 31,1; 32,0; 33,0; 34,0; 34,9; 36,6; 40,2; 42,4; 50,1; 53,7; 55,1; 86,0; 95,9; 112,1; 114,0; 184,0; 192,3; m/z 358,2 (M+1).

[000339] **D0015:** ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ 3,67 (dd; 1H; *J* = 8,4 Hz); 3,07 (ddd; 1H; *J* = 2,7; 3,9; 15,3 Hz); 2,40-2,56 (m; 3H); 1,96-2,16 (m; 3H); 1,89 (ddd; 1H; *J* = 3,0; 3,6; 12,6 Hz); 1,57-1,79 (m; 5H); 1,43-1,55 (m; 2H); 1,34 (m; 1H); 1,28 (s; 3H); 0,80-1,20 (m; 4H); 0,80 (s; 3H); ¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃) δ 11,0; 18,0; 20,6; 23,2; 30,3; 31,2; 32,0; 33,0; 34,0; 35,1; 36,1; 40,3; 42,7; 50,1; 53,7; 81,3; 112,1; 114,0; 184,1; 192,4; m/z 314,1 (M+1).

[000340] **Composto 39:** Uma mistura do composto **38** (Barton *et al.*; 1980) (350 mg; 0,74 mmol) e K₂CO₃ (514 mg; 3,72 mmols) em MeOH (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. Éter foi adicionado

e a mistura foi lavada com água. As fases aquosas combinadas foram extraídas com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO_4 e concentrados. O resíduo obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL). Adicionou-se NaOAc (183 mg; 2,23 mmols) e PCC (322 mg; 1,49 mmol), à temperatura ambiente. Após mexer por 2 h, adicionou-se mais PCC (160 mg; 0,74 mmol) e a mistura foi agitada por mais 1 h. Uma mistura de hexanos/ EtOAc (1:1, 20 mL) foi adicionada e agitada por 5 min. A mistura acastanhada foi filtrada com uma placa de sílica-gel e o filtrado foi concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc 25% a 33% em hexanos) para produzir o composto **39** (300 mg, 95%) na forma de um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5,73 (d; 1H; J = 1,6 Hz); 4,39 (m; 1H); 3,49 (ddd; 1H; J = 2,0; 4,0; 10,8 Hz); 3,34 (dd; 1H; J = 10,8; 10,8 Hz); 2,17-2,60 (m; 7H); 2,04-2,10 (m; 2H); 1,40-1,85 (m; 12H); 1,27 (s; 3H); 1,14 (m; 1H); 1,10 (d; 3H; J = 7,2 Hz); 0,94 (s; 3H); 0,79 (d; 3H; J = 6,8 Hz); m/z 427,2 (M+1).

[000341] **Composto H0001:** Uma solução recentemente preparada de LDA (1,0 M; 0,18 mL; 0,18 mmol) foi adicionada, gota a gota, a uma solução do composto **39** (50 mg; 0,12 mmol) em THF (1 mL) a -78 °C. Após mexer por 45 min, adicionou-se TsCN (43 mg; 0,24 mmol) em THF (0,5 mL). Após mexer por mais 30 min, uma solução de NH_4Cl (aq) foi adicionada para conter a reação. A mistura da reação foi ajustada para pH 3 usando 3 N HCl (aq) e extraída com EtOAc . Os extratos combinados de EtOAc foram lavados com água, secados com MgSO_4 e concentrados. O produto bruto obtido foi dissolvido em benzeno (1 mL) e adicionou-se DDQ (25 mg; 0,13 mmol). A solução avermelhada foi refluxada por 20 min e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi lavada com solução de NaHCO_3 (aq) e água, secada com MgSO_4 e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, EtOAc a 33% em hexanos)

para produzir **H001** (19 mg, 37%): ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7,96 (s; 1H); 5,84 (d; 1H; J = 2,0 Hz); 4,41 (m; 1H); 3,50 (ddd; 1H; J = 2,4; 4,0; 11,2 Hz); 3,35 (d; 1H; J = 10,8; 11,2 Hz); 2,61 (m; 1H); 2,48-2,52 (m; 2H); 2,42 (dd; 1H; J = 7,2; 8,8 Hz); 2,13-2,27 (m; 3H); 1,51-1,88 (m; 9 H); 1,44 (m; 1H); 1,39 (s; 3H); 1,20 (m; 1H); 1,11 (d; 3H; J = 7,2 Hz); 0,97 (s; 3H); 0,80 (d; 3H; J = 6,4 Hz); ^{13}C RMN (100 MHz; CDCl_3) δ 13,1; 15,0; 17,1; 19,0; 26,3; 28,7; 30,1; 31,3; 31,3; 31,7; 36,4; 39,5; 40,9; 42,5; 43,1; 50,9; 52,2; 53,6; 66,9; 79,4; 109,4; 113,7; 116,4; 120,6; 162,1; 164,1; 190,6; 203,0; m/z 450,2 (M+1).

[000342] **Composto 40:** A uma mistura de etilenoglicol (6,4 g; 104 mmols) e ácido canforsulfônico (40 mg; 0,17 mmol) em ciclo-hexano (25 mL), foi adicionada deidroepiandroesterona (5,0 g; 17,3 mmols). A suspensão foi aquecida sob refluxo com um equipamento do tipo De-an-Stark por 20 h. Após o resfriamento, a mistura foi diluída com bicarbonato de sódio saturado (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO_4 , concentrados, e secados a vácuo para produzir o composto **40** (5,7 g; 99%) na forma de um sólido branco: m/z 333,1 (M+1).

[000343] **Composto 41:** A uma solução do composto **40** (2,60 g; 7,82 mmols) em tolueno (50 mL), 3-metil-2-butanona (25 mL) e depois tri-isopropóxido de alumínio (2,4 g; 11,73 mmols) foram adicionados. A mistura foi aquecida sob refluxo por 4 h. Após o resfriamento, a mistura foi diluída com MTBE (100 mL) e lavada com fosfato de potássio dihidrogenado saturado (50 mL). A camada aquosa foi extraída com MTBE (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secados sobre MgSO_4 , concentrados e secados a vácuo para produzir um sólido amarelo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/ CH_2Cl_2 a 10%) para gerar o produto **41** (1,87 g; 72%) na forma de um sólido branco: m/z 331,0

(M+1).

[000344] **Composto 42:** A uma solução de t-butóxido de potássio em THF (57,5 mL de solução a 1 M; 57,5 mmols), foi adicionado t-butanol (28 mL). O composto **41** (3,80 g; 11,50 mmols) foi adicionado e a solução resultante foi agitada por 30 minutos. Brometo alílico (2,78 g; 23,0 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 h. NH₄Cl(aq) saturado (50 mL) foi adicionado e a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com MTBE (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄, concentrados e secados a vácuo para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano a 10-20%) para gerar o produto **42** (3,46 g; 73%) na forma de um sólido branco: m/z 411,1 (M+1).

[000345] **Composto 43:** A uma solução de di-isopropilamina (0,54 mL; 3,81 mmols) em THF (5 mL) a -78°C, adicionou-se n-BuLi (2,21 mL de uma solução a 1,6 M em hexano; 3,53 mmols). A solução se aqueceu até 0°C, foi mexida por 20 minutos e, então, novamente resfriada a -78°C. Uma solução do composto **42** (0,58 g; 1,41 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, e a mistura foi agitada por 30 min. Uma solução de cianeto de tosila (0,28 g; 1,55 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, e a solução foi agitada por 30 min. Água (5 mL) foi adicionada e foi deixado que a mistura se aquecesse até atingir a temperatura ambiente. A fase aquosa foi ajustada para pH 4 com 1 N HCl(aq) e extraída com MTBE (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄, concentrados e secados a vácuo para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano a 25%) para produzir o composto **43** (0,35 g; 57%) na forma de uma espuma branca sólida: m/z 436,1 (M+1).

[000346] **Composto 44:** Uma solução do composto **43** (0,34 g; 0,78

mmol) em THF (10 mL) foi colocada sob uma atmosfera de N₂. Adicionou-se Pd/C a 10% (25 mg) e a mistura foi evacuada e purgada com H₂ (3x). A mistura foi agitada sob um balão de H₂ por 2 h e depois filtrada em uma frita fina. O filtrado foi concentrado para produzir o composto **44** (0,34 g; 100%) na forma de uma espuma branca sólida: m/z 440,2 (M+1).

[000347] **Composto 63313:** A uma solução do composto **44** (0,34 g; 0,77 mmol) em benzeno (8 mL), adicionou-se DDQ (176 mg; 0,77 mmol) e a solução foi aquecida a 80°C por 3 h. Após o resfriamento, a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL), lavada com NaHCO₃(aq) saturado e salmoura, secada sobre MgSO₄ e concentrada para gerar o produto bruto na forma de uma espuma escura. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano a 15-25%) para gerar o produto **63313** (95 mg) impuro como uma espuma sólida de coloração branca envelhecida, que foi misturada a THF (4 mL) e HCl a 1M (1 mL) e mexida por 2 h. A mistura foi diluída com NaHCO₃(aq) saturado e extraída com EtOAc (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄, concentrados e secados a vácuo para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano a 15%) para produzir o composto **63313** (34 mg; 10%) na forma de uma espuma branca sólida: ¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 7,67 (s; 1H); 5,59 (br s; 1H); 2,53 (dd; J = 19 and 9 Hz; 1H); 2,44 (br d; J = 19 Hz; 1H); 2,20-2,08 (m; 1H); 2,05-1,35 (m; 14H); 1,30 (s; 3H); 1,30-1,08 (m; 3H); 1,05-0,90 (m; 1H); 0,96 (s; 3H); 0,89 (t; J = 7Hz; 3H); 0,85 (t; J = 7Hz; 3H); m/z 394,1 (M+1).

[000348] **Composto 43:** A uma solução do composto **42** (0,87 g; 2,12 mmols) em CH₂Cl₂ (100 mL), foi adicionado um catalisador de Grubbs de 2^a geração (90 mg; 0,11 mmol) e a solução foi mexida à temperatura ambiente por 2 h. A maior parte do CH₂Cl₂ foi removida

por evaporação rotatória. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano a 15%) para produzir o composto **43** (0,80 g; 99%) na forma de um sólido cristalino branco: m/z 383,0 (M+1).

[000349] **Composto 44:** A uma solução de di-isopropilamina (0,39 mL; 2,73 mmols) em THF (5 mL) a -78°C, adicionou-se *n*-BuLi (1,58 mL de uma solução a 1,6 M em hexano; 2,53 mmols). A solução se aqueceu até 0°C, foi mexida por 20 minutos e, então, novamente resfriada a -78°C. Uma solução do composto **43** (0,387 g; 1,01 mmol) em THF (15 mL) e tolueno foi adicionada e a solução foi mexida por 30 min. Uma solução de cianeto de tosila (0,22 g; 1,21 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada, gota a gota, e a solução foi misturada por 30 min. Água (5 mL) foi adicionada e foi deixado que a mistura se aquecesse até atingir a temperatura ambiente. A fase aquosa foi ajustada para pH 4 com 1 N HCl(aq) e extraída com MTBE (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄, concentrados e secados a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano a 20%) para produzir o composto **44** (0,14 g; 34%) na forma de uma espuma branca sólida: m/z 408,1 (M+1).

[000350] **Composto 63304:** A uma solução do composto **44** (0,11 g; 0,27 mmol) em benzeno (3 mL), adicionou-se DDQ (61 mg; 0,27 mmol). A solução foi aquecida a 80°C por 30 min. Após o resfriamento, a mistura foi diluída com MTBE (50 mL), lavada com NaHCO₃ saturado (20 mL) e salmoura, secada sobre MgSO₄ e concentrada para gerar o produto bruto na forma de uma espuma castanho-clara. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/CH₂Cl₂ a 0,5-1%) para gerar o produto **63304** (20 mg; 18%) na forma de uma espuma sólida branca: ¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 7,65 (s; 1H); 5,78 (br s; 1H); 5,68 (br s; 1H); 5,51 (br s; 1H); 4,00-3,85 (m; 4H); 2,88 (d; J=16

Hz; 1H); 2,82 (d; $J=16$ Hz; 1H); 2,71 (d; $J=16$ Hz; 1H); 2,61 (d; $J=16$ Hz; 1H); 2,22-2,15 (m; 1H); 2,05-1,97 (m; 1H); 1,90-1,40 (m; 9H); 1,30 (s; 3H); 1,33-1,22 (m; 2H); 0,86 (s; 3H); m/z 406,1 (M+1).

[000351] **Composto 63311:** A uma solução do composto **63304** (0,030 g; 0,074 mmol) em THF (5 mL) e água (1 mL), adicionou-se 1 N HCl (1 mL). A solução foi mexida de um dia para o outro e depois deixada em repouso por 72 h. A mistura foi diluída com NaHCO₃(aq) saturado e extraída com EtOAc (2x25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄, concentrados e secados a vácuo para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano a 15%) para gerar o produto **63311** (17 mg; 64%) na forma de um sólido branco: ¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 7,65 (s; 1H); 5,80 (m; 1H); 5,73 (m; 1H); 5,53 (m; 1H); 2,91 (d; $J=16$ Hz; 1H); 2,84 (d; $J=16$ Hz; 1H); 2,74 (br d; $J=16$ Hz; 1H); 2,62 (br d; $J=16$ Hz; 1H); 2,50 (dd; $J=19$ and 9 Hz; 1H); 2,32 (dt; $J=18$ and 5 Hz; 1H); 2,13 (dt; $J=19$ and 9 Hz; 1H); 2,03-1,75 (m; 5H); 1,73-1,53 (m; 2H); 1,43-1,28 (m; 3H); 1,33 (s; 3H); 0,94 (s; 3H); m/z 362,0 (M+1).

[000352] **Composto 45:** Uma solução do composto **43** (0,79 g; 2,07 mmols) em THF (25 mL) foi colocada sob uma atmosfera de N₂. Adicionou-se Pd/C a 5% (100 mg) e a mistura foi evacuada e purgada com H₂ (3x). A mistura foi agitada sob um balão de H₂ por 2 h e depois filtrada em uma frita fina. O filtrado foi concentrado e secado a vácuo para produzir o composto **45** (0,78 g; 98%) na forma de um sólido branco: m/z 385,1 (M+1).

[000353] **Composto 46:** A uma solução de di-isopropilamina (0,77 mL; 5,48 mmols) em THF (10 mL) a -78°C, adicionou-se *n*-BuLi (3,17 mL de uma solução a 1,6 M em hexano; 5,07 mmols). A solução se aqueceu até 0°C, foi mexida por 20 minutos e, então, novamente resfriada a -78°C. Uma solução do composto **45** (0,78 g; 2,03 mmols) em

THF (10 mL) foi adicionada e mexida por 30 min. Uma solução de cianeto de tosila (0,44 g; 2,43 mmols) em THF (5 mL) foi adicionada, gota a gota, e a solução foi mexida por 30 min. NH₄Cl(aq) saturado (10 mL) foi adicionado e foi deixado que a mistura se aquecesse até atingir a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água (10 mL) e extraída com MTBE (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄, concentrados e secados a vácuo para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano a 15-20%) para produzir o composto **46** (0,46 g; 55%) na forma de uma espuma branca sólida: m/z 410,1 (M+H).

[000354] **Composto 63317:** Uma solução do composto **46** (0,34 g; 0,83 mmol) em DMF (3 mL) foi resfriada em banho de gelo. Foi adicionada a 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,142 g; 0,50 mmol) e a solução foi misturada por 2 h a 0°C. Foi adicionada piridina (0,75 mL) e a solução foi aquecida a 55°C por 21 h. Após o resfriamento, a mistura foi diluída com água (10 mL) e extraída com MTBE (2x30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com HCl(aq) a 0,5 M (2x15 mL), NaHCO₃(aq) saturado (20 mL) e salmoura, secados sobre MgSO₄, concentrados e secados a vácuo para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/hexano a 20%) para gerar o produto **63317** (0,258 g; 76%) na forma de uma espuma branca sólida: ¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 7,63 (s; 1H); 5,69 (br s; 1H); 3,98-3,83 (m; 4H); 2,28-2,12 (m; 2H); 2,10-1,96 (m; 2H); 1,94-1,40 (m; 15H); 1,35 (s; 3H); 1,34-1,20 (m; 2H); 0,91 (s; 3H); m/z 408,1 (M+1).

[000355] **Composto 63318:** A uma solução do composto **63317** (0,23 g; 0,56 mmol) em THF (10 mL), adicionou-se 0,5 N HCl(aq) (3 mL). A solução foi mexida por 50 h. A mistura foi diluída com NaHCO₃(aq) saturado e extraída com MTBE (2x50 mL). Os extratos

orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO_4 , concentrados e secados a vácuo a 50°C para gerar o produto **63318** (200 mg, 98%) na forma de uma espuma branca sólida. ^1H RMN (500 MHz; CDCl_3) δ 7,62 (s; 1H); 5,73 (br s; 1H); 2,50 (dd; J = 19 and 9 Hz; 1H); 2,34 (dt; J = 19 and 5 Hz; 1H); 2,22-2,02 (m; 2H); 2,01-1,55 (m; 15H); 1,38 (s; 3H); 1,38-1,24 (m; 2H); 0,94 (s; 3H); m/z 364,1 (M+1).

[000356] **Composto 63329:** A uma solução do composto **63318** (0,069 g; 0,19 mmol) em tolueno (1 mL) e isopropanol (1 mL), foi adicionado tri-isopropóxido de alumínio (58 mg; 0,28 mmol). A mistura foi agitada a 75°C por 20 h. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL), lavada com 1 N HCl (aq) (20 mL), NaHCO_3 (aq) saturado (20 mL) e salmoura, secada sobre MgSO_4 e concentrada para gerar o produto bruto. Esse produto bruto foi combinado com outro de uma rodada anterior (escala de 0,082 mmol), e purificado por cromatografia em coluna ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 10-20%) para gerar o produto **63329** (20 mg, 20%) na forma de uma espuma branca sólida: ^1H RMN (500 MHz; CDCl_3) δ 7,61 (s; 1H); 5,71 (br s; 1H); 3,70 (br t; J = 8 Hz; 1H); 2,29-2,06 (m; 3H); 1,98-1,13 (m; 18H); 1,38 (s; 3H); 1,08-0,97 (m; 1H); 0,83 (s; 3H); m/z 366,0 (M+1).

[000357] **Composto 47:** A solução de cloreto de acetila (0,125 mL) em 125 mL de metanol foi tratada com ácido cólico (5 g; 0,012 mol) em uma única porção. A solução foi mexida à temperatura ambiente por 72 h e, depois disso, o solvente foi concentrado *in vacuo* para produzir o composto **47** (5,0 g; quantitativo), na forma de um sólido branco: m/z 423,2 (M+1).

[000358] **Composto 48:** O composto **47** (5,0 g; 0,0118 mol) foi suspenso em tolueno (150 mL) e, depois, foi adicionado carbonato de prata em celita (6,5 g), em uma única porção. A mistura da reação foi refluxada por 3 h e filtrada a quente por um funil de vidro sinterizado. O

filtrado foi concentrado *in vacuo*, resultando em um produto bruto. O produto bruto foi misturado em CH₂Cl₂/THF (7:3) e passado por uma placa de sílica-gel, sendo eluído com CH₂Cl₂/THF (7:3) para produzir o composto **48** (3,3 g, 66%), na forma de um sólido branco: m/z 421,1 (M+1).

[000359] **Composto 49:** O composto **48** (3,3 g; 7,85 mmols) foi diluído com 25 mL de CH₂Cl₂ e, depois, foram adicionados diisopropiletilamina (3,3 mL) e metiléter clorometílico (1,89 g; 23,5 mmols), respectivamente. A solução foi misturada a 45°C de um dia para o outro (~14 h), resfriada até a temperatura ambiente e, depois, concentrada para produzir um líquido viscoso. O produto bruto foi misturado em EtOAc (50 mL) e lavado com uma solução saturada de KH₂PO₄(aq) e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com hexano/EtOAc 7:3) para produzir o composto **49** (2,8 g; 70%) na forma de um líquido viscoso incolor que se solidificou em repouso: m/z 385,1 (M+1).

[000360] **Composto 50:** O composto **49** (0,62 g; 1,21 mmol) foi suspenso em 9 mL de formato de etila e, depois, uma solução de metóxido de sódio a 30% em metanol (0,5 mL) foi adicionada, gota a gota. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 h, até que todos os gases tivessem sido removidos. À mistura da reação, adicionou-se 0,1 N HCl(aq) até que a solução atingisse pH = 3. Acetato de etila (40 mL) e água (40 mL) foram adicionados, a fase orgânica foi separada e secada sobre MgSO₄. O agente secante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com hexano/EtOAc 7:3) para gerar o produto **50** (0,37 g) na forma de um sólido branco: m/z 551,2 (M+1).

[000361] **Composto 51:** O composto **50** (0,37 g; 0,67 mmol) foi suspenso em uma solução de etanol/água (30 mL/5 mL) e, depois, foi adicionado hidrocloreto de hidroxilamina (0,12 g) em uma única porção. A solução foi mexida a 60°C de um dia para o outro (~14 h), resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O produto foi dividido entre CH₂Cl₂ (20 mL) e salmoura (20 mL). A fase orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄ e, depois, filtrada, e o filtrado foi concentrado para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com hexano/EtOAc 7:3) para produzir o composto **51** (0,15 g; 40% a partir de **49**), na forma de um líquido viscoso: m/z 548,3 (M+1).

[000362] **Composto 52:** O composto **51** (0,15 g; 0,27 mmol) foi diluído com THF/metanol 1:1 (5 mL) e, depois, uma solução de metóxido de sódio a 30% em metanol (0,5 mL) foi adicionada, gota a gota. A mistura da reação foi agitada a 55°C por 2 horas, resfriada até a temperatura ambiente e, depois, diluída com EtOAc:1N HCl(aq) 1:1 (40 mL). A fase orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄), filtrada, e o filtrado foi concentrado até secar, para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (eluição com hexano/EtOAc 7:3) para produzir o composto **52** (0,060 g; 41%) na forma de um sólido branco: m/z 440,1 (M+1).

[000363] **Composto 63312:** O composto **52** (0,050 g; 0,093 mmol) foi misturado a em DMF (1 mL) e, depois, foi adicionada 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,016 g; 0,055 mmol). A solução foi mexida à temperatura ambiente por 3 horas e, depois, tratada com 0,25 mL de piridina anidra. A solução foi aquecida a 55°C e mexida nessa temperatura por 3 dias. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com EtOAc e 1 N HCl(aq) (25 mL cada). A fase orgânica foi separada, lavada com água e secada sobre sulfato de sódio. O agente secante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para gerar o

produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (eluição por gradiente com hexano/EtOAc, de 7:3 a 1:1) para gerar o produto **63312** (0,040 g; 80%) na forma de um sólido branco amorfó: ^1H RMN (500 MHz; CDCl_3) δ 7,55 (s; 1H); 4,70 (d; J = 7 Hz; 1H); 4,67 (d; J = 7 Hz; 1H); 4,64 (d; J = 7 Hz; 1H); 4,56 (d; J = 7 Hz; 1H); 3,77 (br s; 1H); 3,72 (br s; 1H); 3,66 (s; 3H); 3,48 (t; J = 16 Hz; 1H); 3,39 (s; 3H); 3,30 (s; 3H); 2,45-2,31 (m; 2H); 2,23 (m; 1H); 2,15-2,02 (m; 2H); 1,92-1,53 (m; 11H); 1,44-1,23 (m; 2H); 1,25 (s; 3H); 1,08 (m; 1H); 0,92 (d; J = 6 Hz; 3H); 0,73 (s; 3H); m/z 438; 408; e 376.

[000364] **Composto 63314:** O composto **63312** (0,025 g; 0,047 mmol) foi misturado a 2 mL de CH_2Cl_2 e depois tratado com 1 mL de HCl a 2 M em éter dietílico. A solução foi mexida à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois concentrada até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluição por gradiente com hexano/EtOAc, de 7:3 a 1:1) para gerar o produto **63314** (0,010 g; 48%) na forma de um líquido viscoso incolor: ^1H RMN (500 MHz; CDCl_3) δ 7,52 (s; 1H); 4,06 (br s; 1H); 3,95 (br s; 1H); 3,59 (s; 3H); 3,54 (dd; J = 17 and 15 Hz; 1H); 2,47 (dd; J = 18 and 4 Hz; 1H); 2,26 (m; 1H); 2,10 (m; 1H); 2,03-1,53 (m; 14H); 1,50-1,13 (m; 4H); 1,27 (s; 3H); 1,00 (d; J = 6 Hz; 3H); 0,76 (s; 3H); m/z 444,1 (M+1).

[000365] Todos os métodos previstos e reivindicados neste documento podem ser realizados e executados apropriadamente, com base no conteúdo ora apresentado. Embora as composições e métodos desta invenção tenham sido descritos em termos de modalidades preferenciais, os especialistas podem aplicar variações nos métodos, nas etapas ou nas sequências das etapas dos métodos descritos neste documento, sem divergências em relação ao conceito, ao propósito e ao escopo desta invenção. Mais especificamente, alguns agentes química e fisiologicamente relacionados podem ser substituídos pelos agentes descritos neste documento, mantendo-se os mesmos resulta-

dos, ou resultados semelhantes. Todas essas substituições apropriadas e modificações realizadas por especialistas devem estar dentro do propósito, escopo e conceito desta invenção, conforme definido nas reivindicações a seguir.

REFERÊNCIAS

[000366] As publicações a seguir fornecem exemplos e outros detalhes complementares aos procedimentos ora descritos, e foram incorporadas a este documento na forma de referências.

Patente dos EUA 5.443.826

Patente dos EUA 5.599.795

Patente dos EUA 6.025.395

Patente dos EUA 6.326.507

Patente dos EUA 6.974.801

Pedido de Patente dos EUA 11/941.820

Pedido de Patente dos EUA 12/352.473

Pedido Provisório dos EUA 61/046.332

Pedido Provisório dos EUA 61/046.342

Pedido Provisório dos EUA 61/046.352

Pedido Provisório dos EUA 61/046.366

Pedido Provisório dos EUA 61/111.333

Pedido Provisório dos EUA 61/111.269

Pedido Provisório dos EUA 61/111.294

Publicação de Patente dos EUA 2009/0060873

Pedido de Patente dos EUA por Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick, intitulado "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring", depositado em 20 de abril de 2009.

Pedido de Patente dos EUA por Eric Anderson, Xin Jiang e Melean Visnick, intitulado "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17",

depositado em 20 de abril de 2009.

Pedido de Patente dos EUA por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, intitulado "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid", depositado em 20 de abril de 2009.

Pedido de Patente dos EUA por Xin Jiang, Xiaofeng Liu, Jack Greiner, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, intitulado "Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives", depositado em 20 de abril de 2009.

Abraham and Kappas, *Free Radic. Biol. Med.*, 39(1):1-25, 2005.

Akiyama *et al.*, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(1):S47-53, 2000.

Angulo *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 30:1263-1271, 2000.

Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.

Arend and Dayer, *Arthritis Rheum.*, 38:151-160, 1995.

Arend *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 16:27-55, 1998.

Autenrieth *et al.*, *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994.

Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006

Bagasra *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-12045, 1995.

Ball, *Ann. Rheum. Dis.*, 30:213-223, 1971.

Barton *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 2209, 1980.

Beal, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 6:661-666, 1996.

Bendzen *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 28:599-606, 1988.

Blanchette *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 25:2183, 1984.

Blumberg *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964.

Botoman *et al.*, *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998.

Brandt *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000.

Braun *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999.

- Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:904-907, 1973a.
- Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:956-957, 1973b.
- Bronte *et al.*, *Trends Immunol.*, 24:302-306, 2003.
- Brown and DuBois, *J. Clin. Oncol.*, 23:2840-2855, 2005.
- Brynskov *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 321(13):845-850, 1989.
- Burger and Dayer, *Neurology*, 45(6S-6):S39–43, 1995.
- Cai *et al.*, *Nat. Med.*, 11(2):183-190, 2005.
- Calin and Taurog, In: *The Spondylarthritides*, Calin *et al.* (Eds.), Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998.
- Cann *et al.*, *Gut*, 24(12):1135-1140, 1983.
- Cardona *et al.*, *Tetrahedron*, 42:2725, 1986.
- Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.
- Chomarat *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 38:1046–1054, 1995.
- Coyle and Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993.
- Crowell *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 2:815-823, 2003.
- Culver *et al.*, *Science*, 256:1550–1552, 1992.
- Danishefsky *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 101:6996, 1979.
- de Waal *et al.*, *J. Exp. Med.*, 174:1209–1220, 1991.
- Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, March 6, 2007.
- Dinarello, *Int. Rev. Immunol.*, 16:457–499, 1998.
- Dionne *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 112(3):435-442, 1998.
- Doran *et al.*, *J. Rheumatol.*, 30(2):316-320, 2003.
- Drossman *et al.*, *Dig. Dis. Sci.*, 38(9):1569-1580, 1993.
- Drossman *et al.*, *Gastroenterol.*, 112(6):2120-2137, 1997.
- Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Eikelenboom *et al.*, *Glia*, 40(2):232-239, 2002.
- Ettehadi *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 96(1):146-151, 1994.
- Everhart *et al.*, *Gastroenterol.*, 100(4):998-1005, 1991.

- Fearon and Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996.
- Feldtkeller *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003.
- Firestein *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 37:644–652, 1994.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Fujikawa *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 54:318–320, 1995.
- Funakoshi *et al.*, *Digestion*, 59(1):73-78, 1998.
- Galley and Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996.
- Gehrman *et al.*, *Glia*, 15(2):141-151, 1995.
- Genain and Nauser, *J. Mol. Med.*, 75:187–197, 1997.
- Gladman *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 22:675-679, 1995.
- Gladman *et al.*, *J. Med.*, 62:127-141, 1987.
- Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992.
- Goodman *et al.*, *Kidney Int.*, 72(8):945-953, 2007.
- Graeber *et al.*, *Glia*, 40(2):252-259, 2002.
- Greten *et al.*, *Cell*, 118:285-296, 2004.
- Griffin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(19):7611-7615, 1989.
- Guilherme *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9(5):367-77, 2008.
- Gwee *et al.*, *Gut*, 44(3):400-406., 1999.
- Hahn and Tsao, In: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th Ed, Wallace and Hahn (Eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, 195-201, 1993.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (Stahl & Wermuth, Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hannum *et al.*, *Nature*, 343:336–340, 1990.
- Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Hansson *et al.*, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1:297–329, 2006.

- Harrison and Symmons *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 57(6):375-377, 1998.
- Harrison *et al.*, *J. Rheumatol.*, 25(12):2324-2330, 1998.
- Hart *et al.*, *Immunology*, 84:536-542, 1995.
- Hohler *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41:1489-1492, 1998.
- Hohler *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 109:562-565, 1997.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711-2714, 1998.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999.
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.
- Horwitz and Fisher, *N. Engl. J. Med.*, 344(24):1846-1850, 2001.
- Hotamisligil, *Nature*, 444(7121):860-7, 2006.
- Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- Ishizawa and Dickson, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60(6):647-657, 2001.
- Jacob *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233-1237, 1990.
- Jailwala *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 133(2):136-147, 2000.
- Jarvis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 10(5):459-467, 1998.
- Jarvis, *Pediatr. Ann.*, 31(7):437-446, 2002.
- Jones *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 33(9):834-839, 1994.
- Jonsson *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 32(7):578-581 1993.
- Jonsson *et al.*, *Oral Dis.*, 8(3):130-140, 2002.
- Jonsson *et al.*, *Trends Immunol.*, 22(12):653-654 , 2001.
- Kahle *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 51:731-734, 1992.
- Kahne and Collum, *Tetrahedron Lett.*, 22:5011, 1981.

Kaltschmidt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642–2647, 1997.

Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.

Kellow and Phillips, *Gastroenterol.*, 92(6):1885-1893, 1987.

Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.

Khan *et al.*, *J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998.

Khan *et al.*, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103:482-490, 1990.

Kortylewski *et al.*, *Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005.

Kotake *et al.*, *Infect. Immun.*, 67:2682-2686, 1999.

Kotzin and O'Dell, In: *Samler's Immunologic Diseases*, 5th Ed., Frank *et al.* (Eds.), Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995.

Kotzin, *Cell*, 85:303-306, 1996.

Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.

Kuboyama, *Kurume Med. J.*, 45(1):33-37, 1998.

Lahesmaa *et al.*, *J. Immunol.*, 148:3079–3085, 1992.

Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.

Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.

Lipsky, In: *Harrison's principles of internal medicine*, Fauci *et al.*(Eds.), 14th Ed., NY, McGraw-Hill, 1880–1888, 1998.

Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.

Lo *et al.*, *Curr. Dir. Autoimmun.*, 1:226-246, 1999.

Lugering *et al.*, *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(3):338-344, 1998.

Lynn and Friedman, *N. Engl. J. Med.*, 329(26):1940-1945, 1993.

Macatonia *et al.*, *J. Immunol.*, 150:3755–3765, 1993.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mecha-

nisms, and Structure (March's Advanced Organic Chemistry), Smith and March (Eds.), 2007.

- Marsal *et al.*, *Rheumatology*, 38:332-337, 1999.
- Mazur *et al.*, *Cell Microbiol.*, 9(7):1683-94, 2007.
- Mazzoni *et al.*, *J. Immunol.*, 168:689-695, 2002.
- McAlindon *et al.*, *Gut*, 42(2):214-219, 1998.
- McGeer and McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21:195–218, 1995.
- McGeer *et al.*, *Neurology*, 19:331–338, 1996.
- McGonagle *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41:694-700, 1998.
- McGonagle *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 11:244-250, 1999.
- McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Mease *et al.*, *Lancet*, 356:385–390, 2000.
- Merrill and Benvenist, *Trends Neurosci.*, 19:331–338, 1996.
- Mertz *et al.*, *Gastroenterol.*, 118(5):842-848, 2000.
- Moll and Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181–201, 1973.
- Moll and Wright, *Semin. Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973.
- Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Nath *et al.*, *Neurology*, 66(1):149-150, 2006.
- Neal *et al.*, *BMJ.*, 314(7083):779-782, 1997.
- Nichols, *Drug News Perspect.*, 17(2):99-104, 2004.
- Nielen *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 50(2):380-386, 2004.
- Ohnishi *et al.*, *Int. Immunol.*, 6:817-830, 1994.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Partsch *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 24:518–523, 1997.

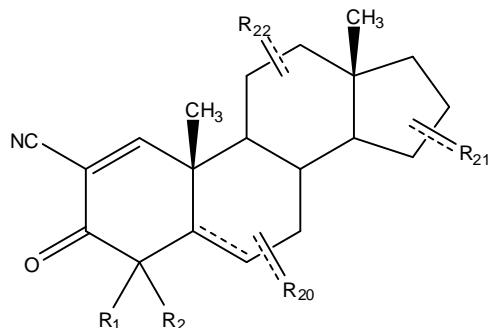
- Pica *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44(1):200-4, 2000.
- Pimentel *et al.*, *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12):3503-3506, 2000.
- Pociot *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 42(4):501-504, 1995.
- Prieur *et al.*, *Lancet.*, 2:1240–1242, 1987.
- Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-2749, 2003.
- Rasmusson *et al.*, *J. Med. Chem.*, 29:2298, 1986.
- Reimund *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2):145-150, 1998.
- Ribbens *et al.*, *Eur. Cytokine Netw.*, 11:669–676, 2000.
- Rogers *et al.*, *Neurobiol Aging*, 9(4):339-349, 1988.
- Rogler and Andus, *World J. Surg.*, 22(4):382-389, 1998.
- Rooney *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 10:217–219, 1990.
- Ross *et al.*, *Nutr. Neurosci.*, 6(5):277-81, 2003.
- Rostom *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 146, 376-389, 2007.
- Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5):1247-1257, 2000.
- Roush *et al.*, *Cancer*, 54(3):596-601, 1984.
- Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Saiki *et al.*, *Scand. J. Gastroenterol.*, 33(6):616-622, 1998.
- Salomonsson and Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003.
- Salomonsson *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 55(4):336-342, 2002.
- Salvarani *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10:299-305, 1998.
- Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93:1940–1947, 1994.

- Sandler, *Gastroenterol.*, 99(2):409-415, 1990.
- Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079 , 2006.
- Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- Schellekens *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43(1):155-163, 2000.
- Schlaak *et al.*, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 14:155–162, 1996.
- Schlaak *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 22:2771–2776, 1992.
- Schlosstein *et al.*, *NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973.
- Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998.
- Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Sieper and Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547–1554, 1995.
- Simon *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 94:122–126, 1993.
- Simon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562–85666, 1994.
- Simonian and Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36:83–106, 1996.
- Sinha *et al.*, *Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007.
- Stack *et al.*, *Lancet*, 349(9051):521-524, 1997.
- Stewart *et al.*, *Neurology*, 48:626–632, 1997.
- Strejan *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233–1237, 1997.
- Talley *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(6):1736-1741, 1995.
- Tamir and Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31–F36, 1996.
- Targan *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 337(15):1029-1035, 1997.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670.

- Touzani *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 100(1-2):203-215, 1999.
- Tumlin *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 98(6A):14K-20K, 2006.
- Vazquez *et al.*, *J. Virol.*, 79(7):4479-91, 2005.
- van den Berg, *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(5S-2):7-16, 2001.
- van Dullemen *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(1):129-135, 1995.
- van Hogezand and Verspaget, *Drugs*, 56(3):299-305, 1998.
- Vodovotz *et al.*, In: *Handbook of Experimental Immunology*, Volumes I-IV, 1996.
- Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(9):1764-8, 2001.
- Warrington *et al.*, *Arthritis and Rheumatism*, 44:13-20, 2001.
- Weyand and Goronzy, *Ann. NY Acad. Sci.*, 987:140-149, 2003.
- Whitehead *et al.*, *Gastroenterol.*, 98(5 Pt 1):1187-1192, 1990.
- Williams *et al.*, *Clin. Neurosci.*, 2(3-4):229-245, 1994.
- Wordsworth, In: *Genes and Arthritis*, Brit. Medical Bulletin, 51:249-266, 1995.
- Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 15:348-356, 1956.
- Wright, *Clin. Orthop. Related Res.*, 143:8-14, 1979.
- Wu *et al.*, *Tetrahedron*, 63:5036, 2007.
- Xanthou *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 44(2):408-418, 2001.
- Yates *et al.*, *Cancer Res.*, 66(4): 2488-2494, 2006.
- Yin *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 40:1788-1797, 1997.
- Yin *et al.*, *Rheumatology*, 38:1058-1067, 1999.
- Yoh *et al.*, *Kidney Int.*, 60(4):1343-1353, 2001.
- Yu *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.*, 7:41-51, 2007.
- Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.
- Zhou *et al.*, *Cancer Sci.*, 98:882-889, 2007.
- Zingarelli *et al.*, *J. Immunol.*, 171(12):6827-6837, 2003.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



,

na qual:

R_1 e R_2 são, cada um, de forma independente:

alquila_(C≤6) ou alquenila_(C≤6); ou

R_1 e R_2 são considerados juntos e são alcanodiila_(C≤12) ou alquenodiila_(C≤12); e

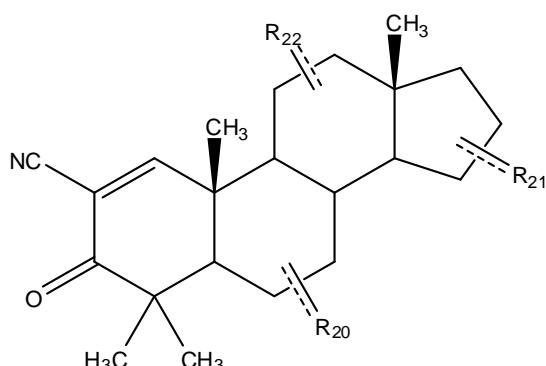
R_{20} , R_{21} e R_{22} são, cada um, de forma independente:

hidrogênio, hidróxi, halo, oxo ou amino; ou

alquila_(C≤6), alquenila_(C≤6), alcóxi_(C≤6), acilóxi_(C≤6), ou alquilsili-
lóxi_(C≤6);

ou um sal ou tautômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



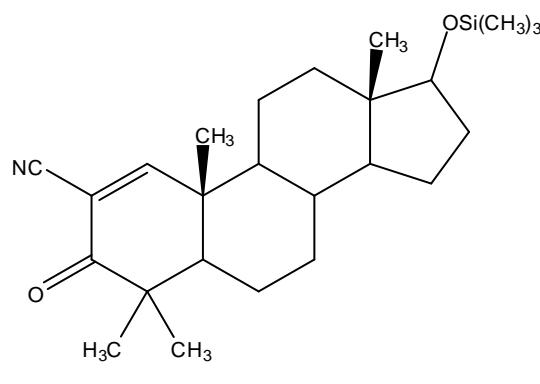
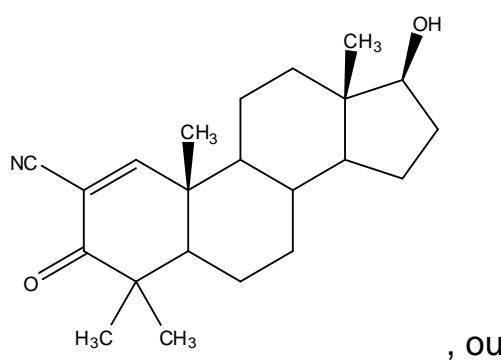
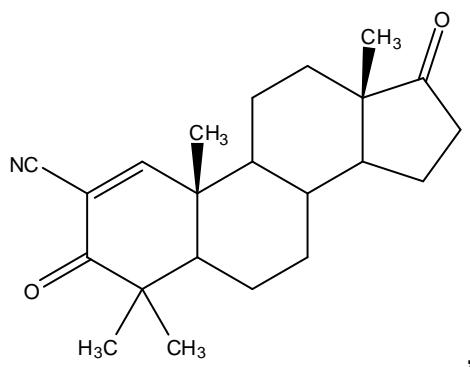
,

na qual R_{20} , R_{21} e R_{22} são, cada um, de forma independente: hidrogênio, hidróxi, halo, oxo ou amino; ou alquila_(C≤6), alquenila_(C≤6), alcóxi_(C≤6), acilóxi_(C≤6), ou alquilsili-

lóxi_(C≤6);

ou um sal ou tautômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

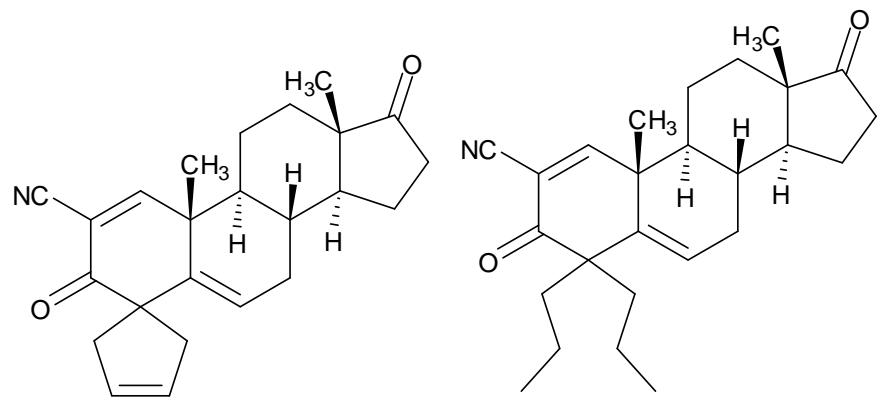
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



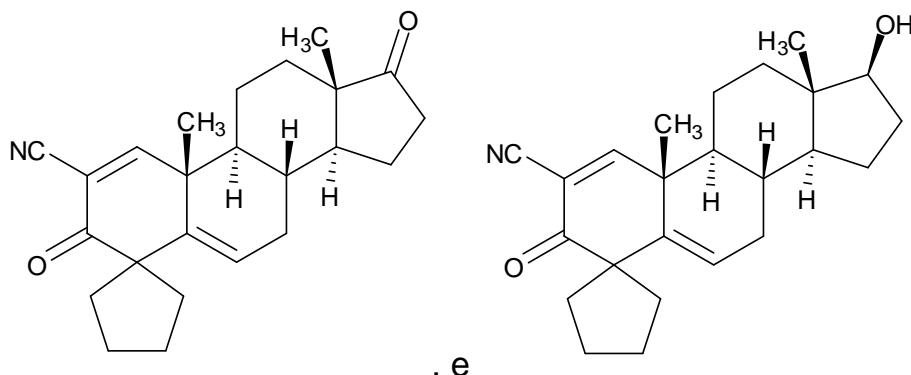
ou um sal ou tautômero farmaceuticamente aceitável de qualquer uma dessas fórmulas.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

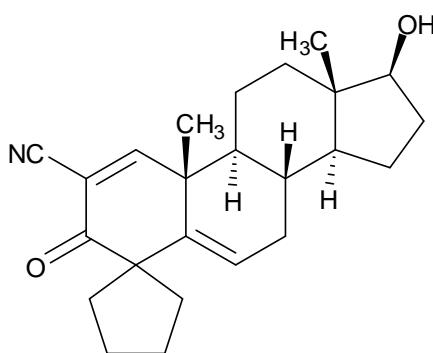


,



,

e



,

ou um sal ou tautômero farmaceuticamente aceitável de qualquer uma dessas fórmulas.

5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende como um princípio ativo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

6. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento e/ou composição farmacêutica para tratamento de câncer em um indivíduo.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o câncer é um carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiplo ou seminoma, ou o câncer é de bexiga, sangue, ossos, cérebro, mama, sistema nervoso central,

colôn, endométrio, esôfago, trato genitourinário, cabeça, laringe, fígado, pulmões, pescoço, ovário, pâncreas, próstata, baço, intestino delgado, intestino grosso, estômago ou testículo.

8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento e/ou composição farmacêutica para tratar ou prevenir uma doença com um componente inflamatório em um indivíduo.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a doença é lúpus ou artrite reumatoide, uma doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn ou colite ulcerosa, doença cardiovascular, ou diabetes incluindo diabetes tipo 1 e tipo 2, síndrome metabólica (síndrome X) ou uma doença de pele.

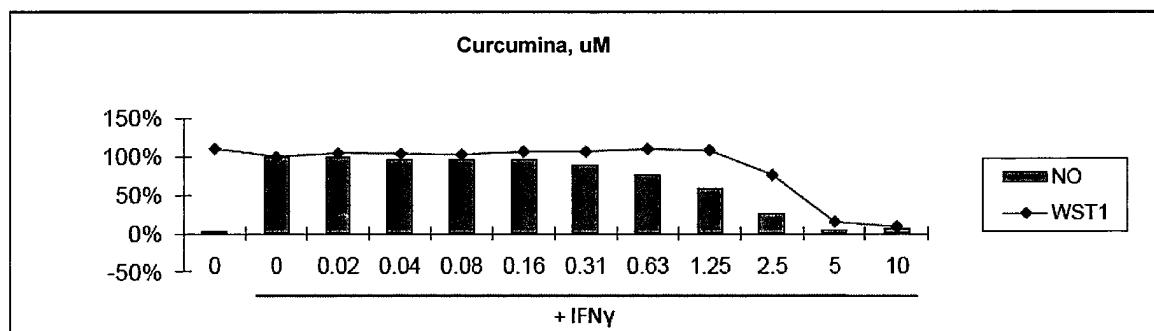
10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento e/ou composição farmacêutica para tratar ou prevenir uma doença cardiovascular em um indivíduo.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a doença cardiovascular é aterosclerose, cardiomiopatia, doença cardíaca congênita, insuficiência cardíaca congestiva, miocardite, doença cardíaca reumática, valvopatia, doença arterial coronária, endocardite ou infarto do miocárdio.

12. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento e/ou composição farmacêutica para tratar ou prevenir uma doença neurodegenerativa em um indivíduo.

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a doença neurodegenerativa é selecionada do grupo consistindo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla (MS), doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica.

14. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento e/ou composição farmacêutica para tratar ou prevenir uma doença renal (RKD) em um indivíduo.

**FIG. 1**

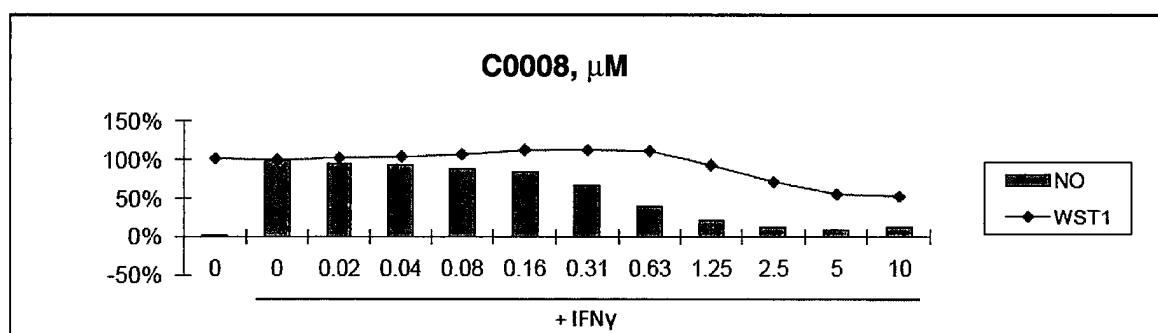


FIG. 2

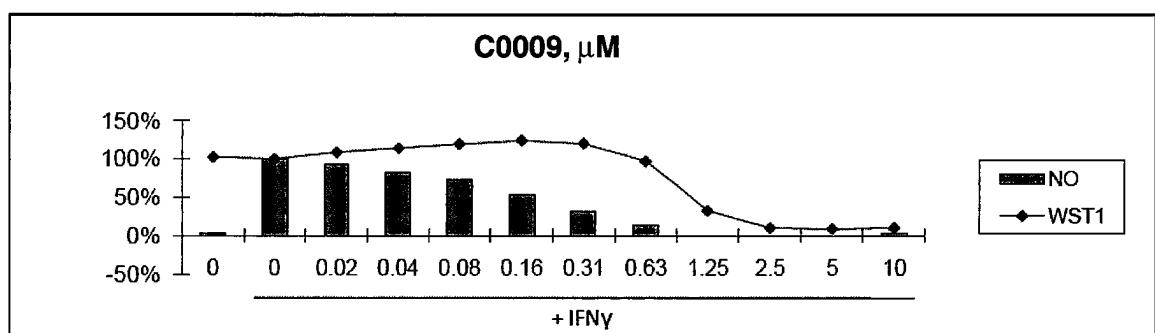


FIG. 3

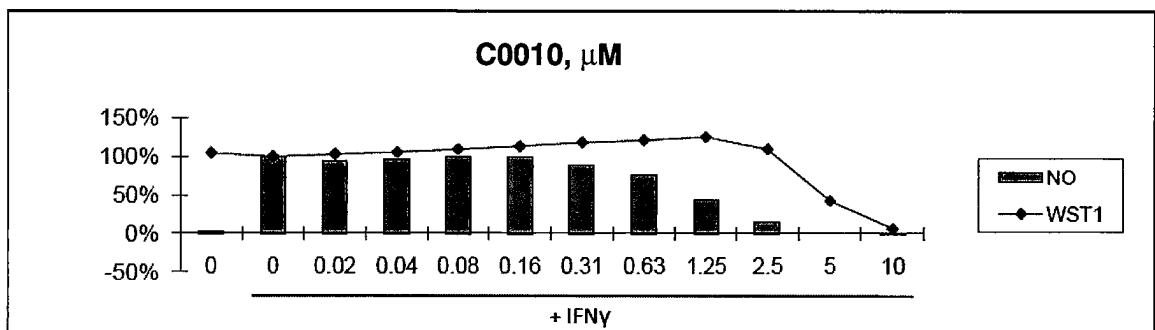
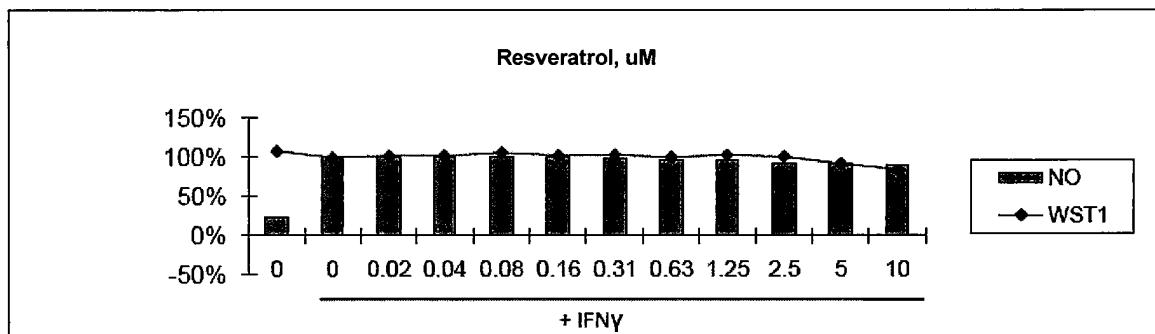


FIG. 4

**FIG. 5**

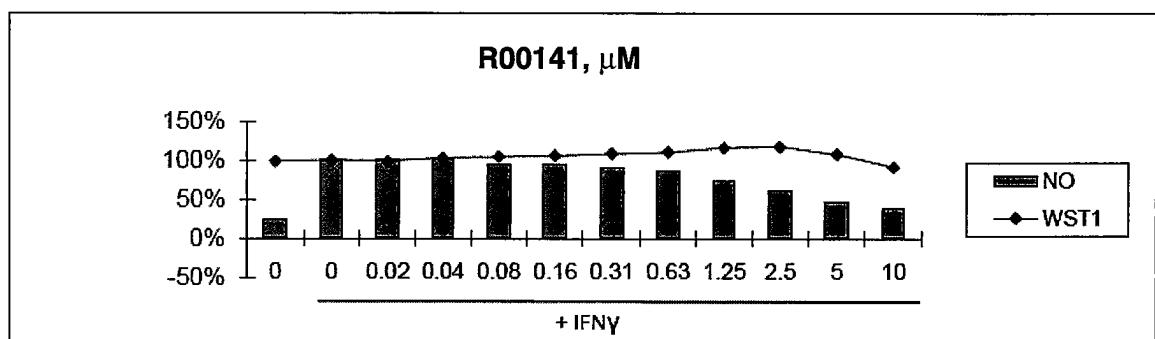


FIG. 6

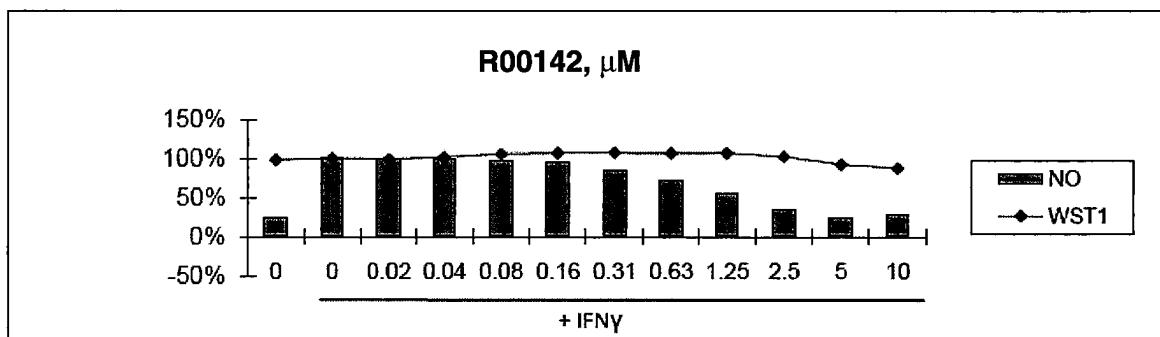
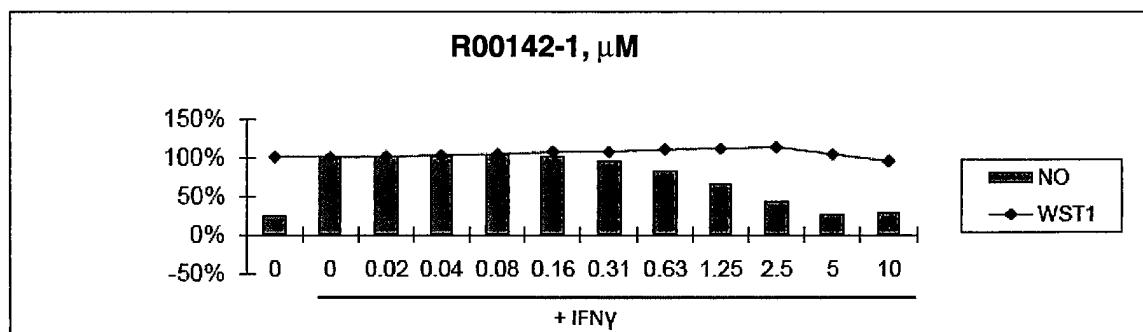
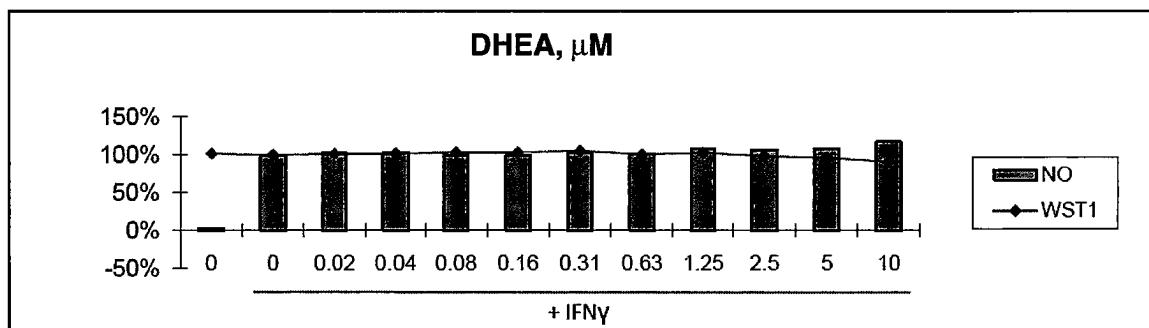


FIG. 7

**FIG. 8**

**FIG. 9**

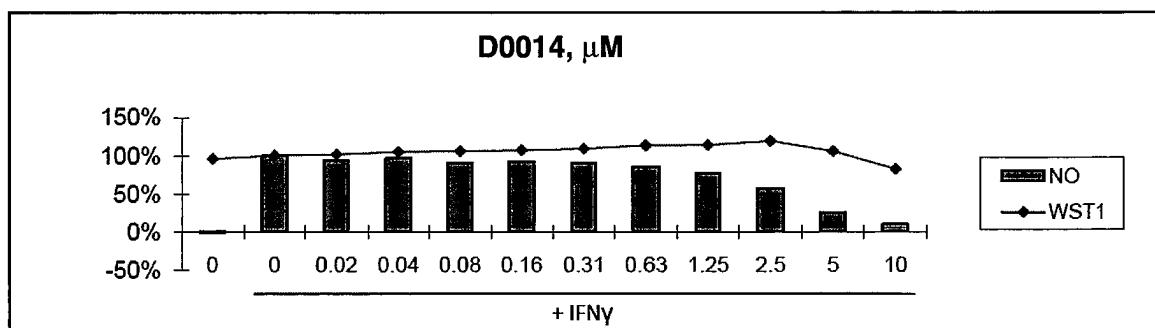


FIG. 10

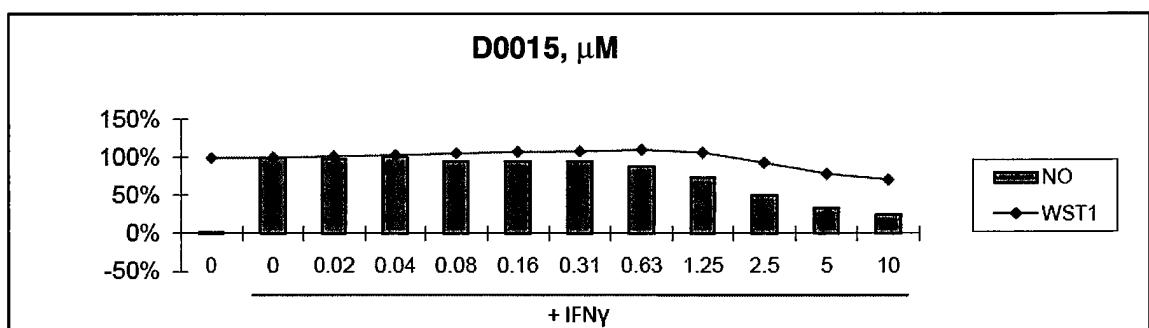


FIG. 11

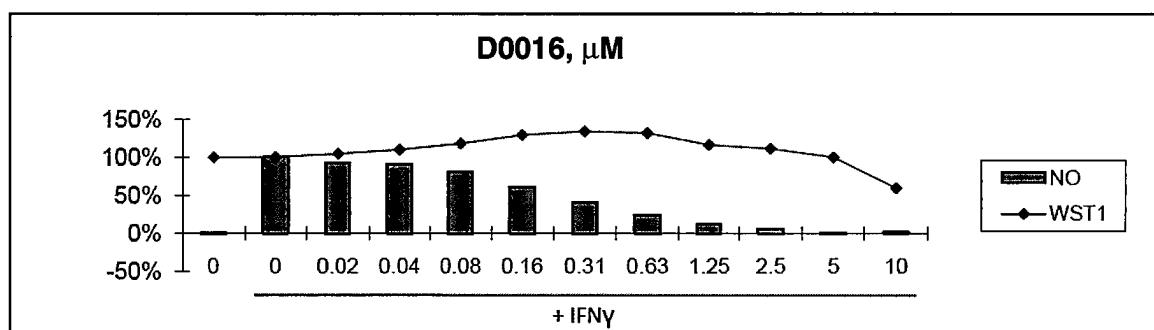


FIG. 12

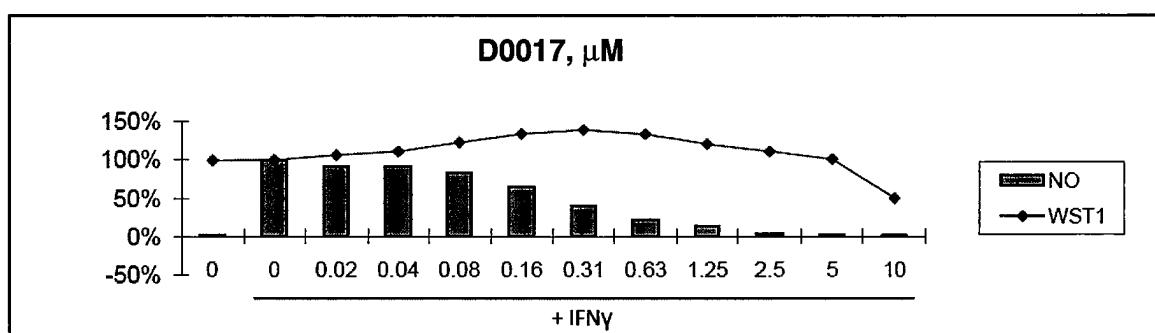


FIG. 13

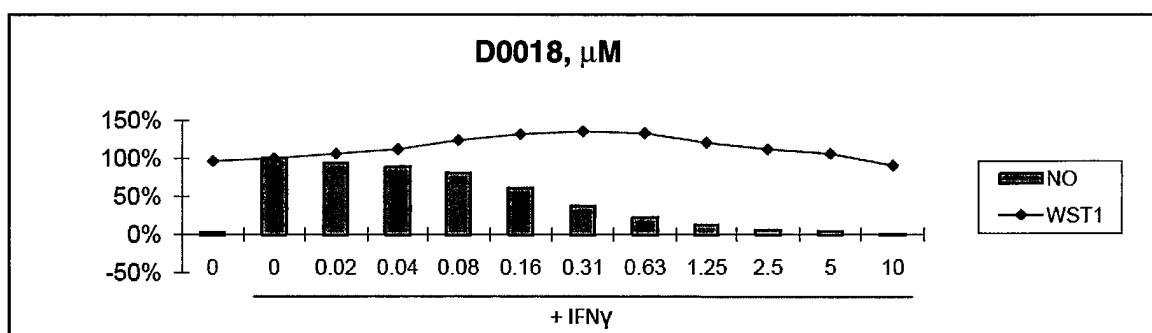


FIG. 14

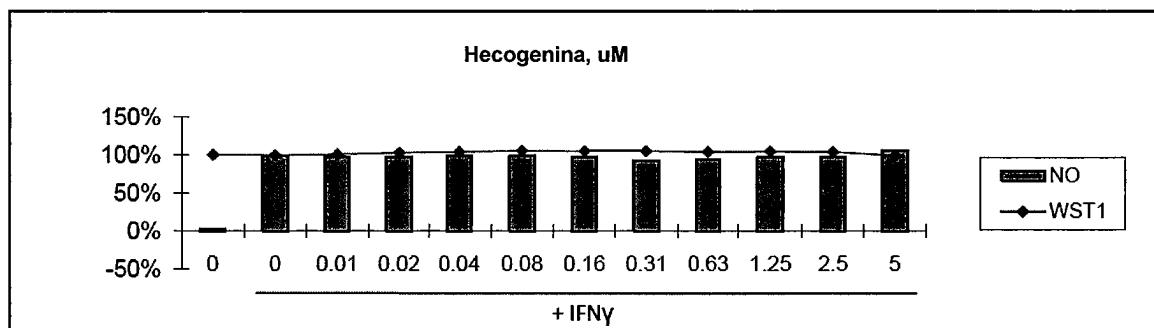


FIG. 15

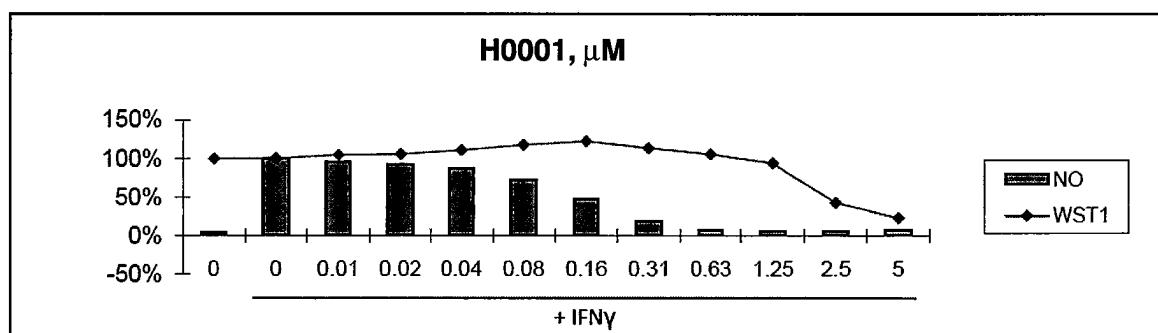


FIG. 16

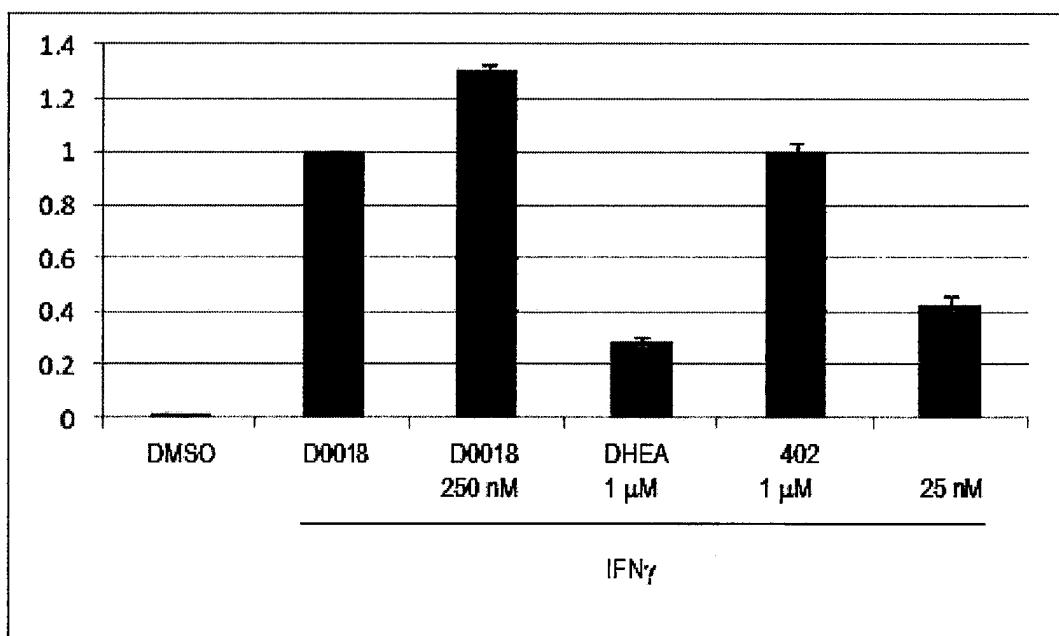


FIG. 17

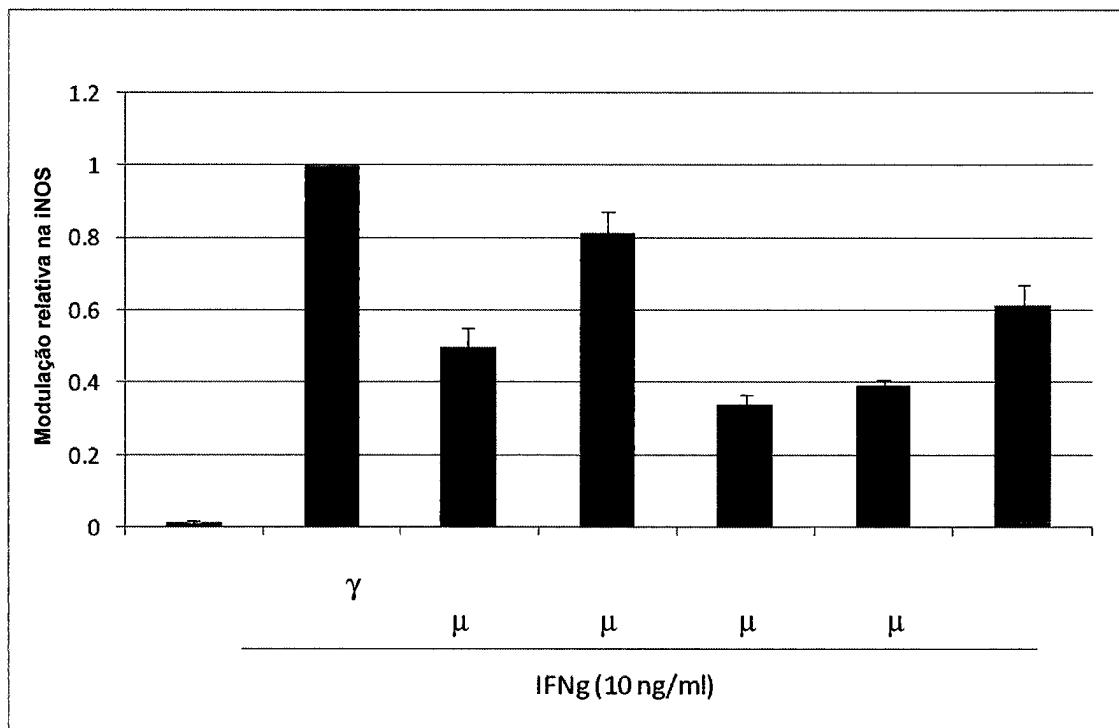


FIG. 18

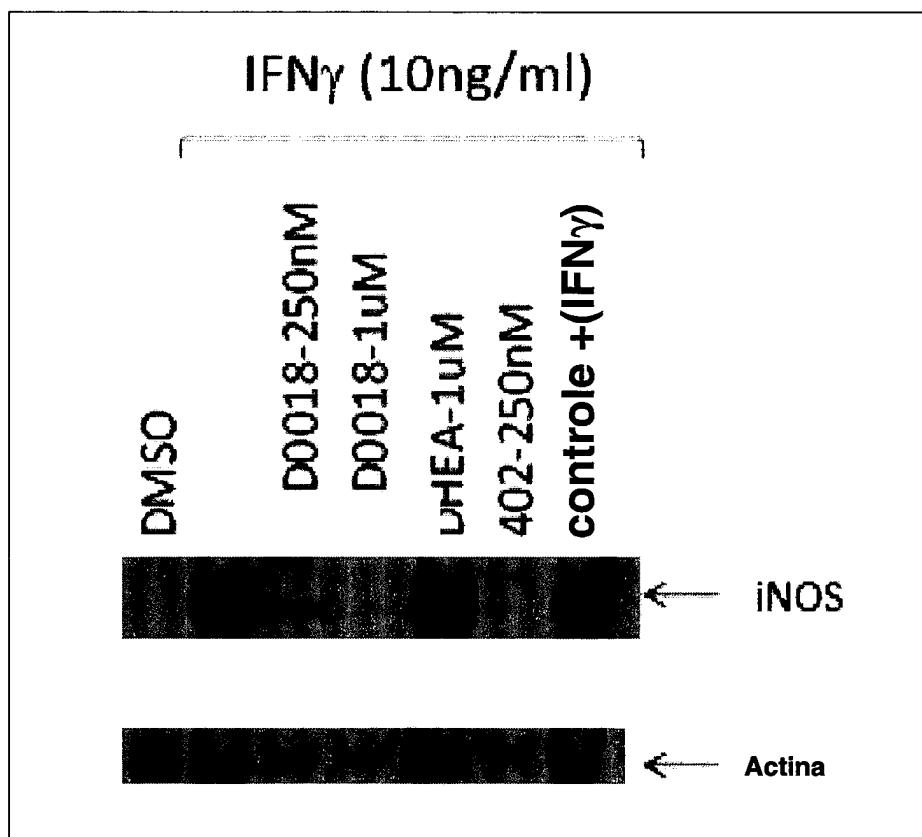


FIG. 19

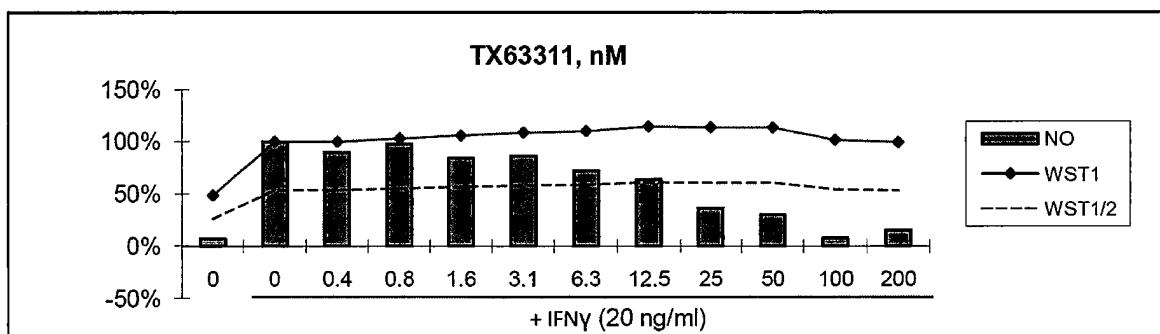
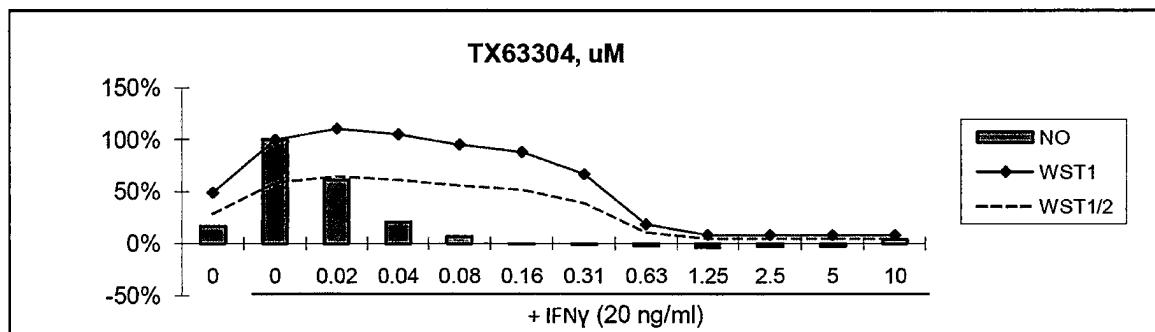


FIG. 20

**FIG. 21**

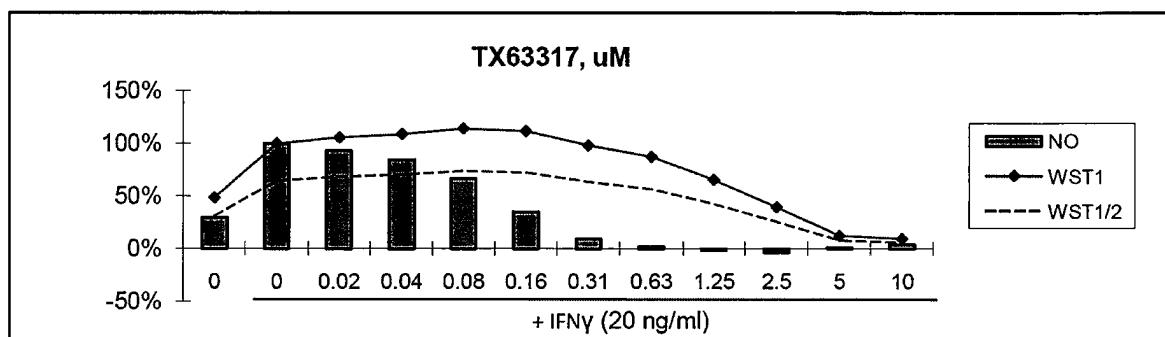


FIG. 22

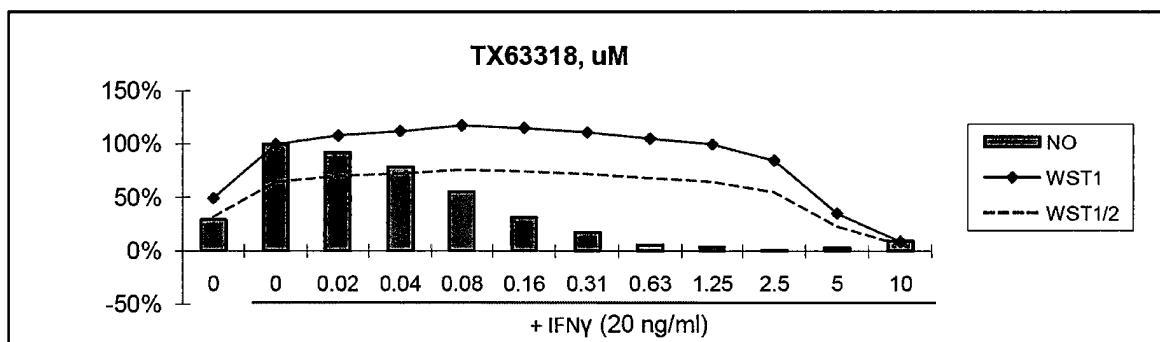


FIG. 23

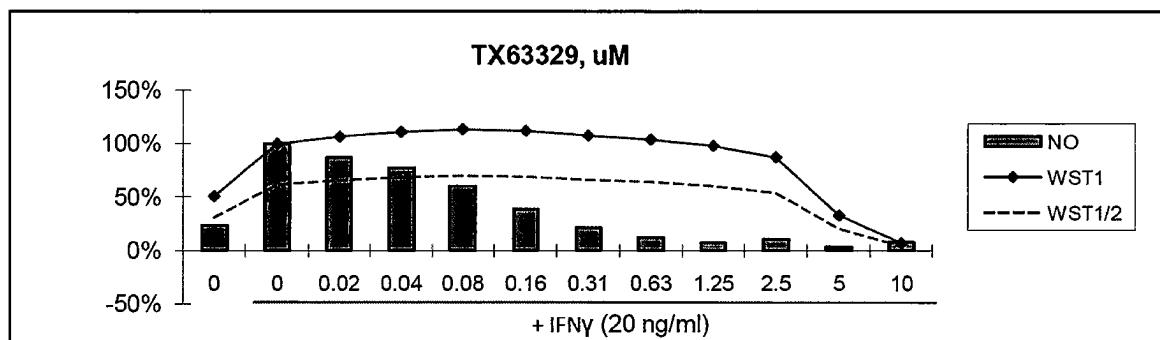


FIG. 24