



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

(21) **PI0903803-5 A2**

(22) Data de Depósito: 30/09/2009
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*

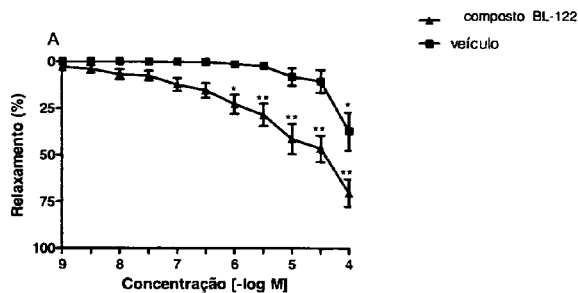
C07D 317/50 2006.01
C07D 241/08 2006.01
A61K 31/405 2006.01
A61K 31/48 2006.01
A61P 15/00 2006.01
A61P 9/12 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, ISÔMERO DO COMPOSTO, PROCESSO DE SUA PREPARAÇÃO, COMPOSTO INTERMEDIÁRIO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MEDICAMENTO, USO DOS COMPOSTOS E MÉTODO DE TRATAMENTO**

(73) Titular(es): Biolab Sanus Farmacêutica Ltda

(72) Inventor(es): Carlos Eduardo da Costa Touzarim, Marcio Henrique Zaim, Sérgio Luiz Sacurai

(57) Resumo: DISPOSITIVO COM FIXAÇÃO POR VENTOSAS PARA SUPORTE DE PAPEL-TOALHA E AFINS. Trata-se de um dispositivo compreendido por um sistema de ventosas (1) que promovem a fixação do suporte em qualquer superfície lisa, como paredes, armários, geladeira, vidraças, etc.; compreendido, também, por um cilindro (4) para rolagem do papel-toalha, ou produtos similares, como papel-higiênico, papel-alumínio, guardanapos, sacolas, filme plástico, etc.; desde que estes apresentem disposição em rolo, ou seja, com bobina central por onde se possa passar o cilindro (4) do suporte; sendo que o referido dispositivo é compreendido por duas ventosas (1); uma chapa (2); dois pinos (3); e, um cilindro (4).





"COMPOSTO, ISÔMERO DO COMPOSTO, PROCESSO DE SUA PREPARAÇÃO,
COMPOSTO INTERMEDIÁRIO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MEDICAMENTO,
USO DOS COMPOSTOS E MÉTODO DE TRATAMENTO"

5 **Campo da Invenção**

A presente invenção se refere a uma série de derivados de 2-(3-metilenodioxi)-benzoil indol, suas misturas em quaisquer proporções, seus sais farmacêuticamente aceitáveis, seus enantiômeros, composições farmacêuticas que os contêm, aos
10 processos para suas de preparações e intermediários, assim como aos seus usos no tratamento profilático e/ou curativo para disfunção sexual. Mais especificamente, a presente invenção se refere a derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona e
15 (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona.

A presente invenção também contempla um método de tratamento profilático e/ou curativo para disfunção erétil
20 utilizando derivados de 2-(3-metilenodioxi)-benzoil indol e, mais particularmente, os derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, e seu enantiômero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-
25 metilpiperazina-2,5-diona.

A presente invenção abrange esses compostos e suas misturas em quaisquer proporções, seus sais farmacêuticamente aceitáveis, as composições farmacêuticas que os contêm, assim

como seus usos como estimuladores de expressão de NO em tecidos e como inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase, em particular da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5).

5 Fundamentos da Invenção

Até a época do aparecimento do primeiro tratamento por via oral, a impotência sexual masculina era tratada por meio de injeções intracavernosas e outros meios, devido, particularmente, as inúmeras dúvidas decorrentes das reações adversas que a administração via oral poderia acarretar no ser humano. Papaverina e pentoxifilina, por exemplo, eram utilizadas no tratamento da disfunção erétil, justamente por injeções intracavernosas. Outros meios de tratamento, menos eficazes, eram, por exemplo, as terapias psicológicas e os implantes cirúrgicos.

O tratamento por via oral é o mais aceitável pelo homem e surgiu a partir de pesquisas clínicas com certos inibidores de cGMP PDE, mais especificamente, a PDE-5. O precursor desses compostos foi o 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-diidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, ou sildenafil, com propriedades vasodilatadora e potencializadora dos efeitos do fator relaxante derivado do endotélio (EDRF) e nitrovasodilatadores. A sildenafil é o princípio ativo do medicamento Viagra®.

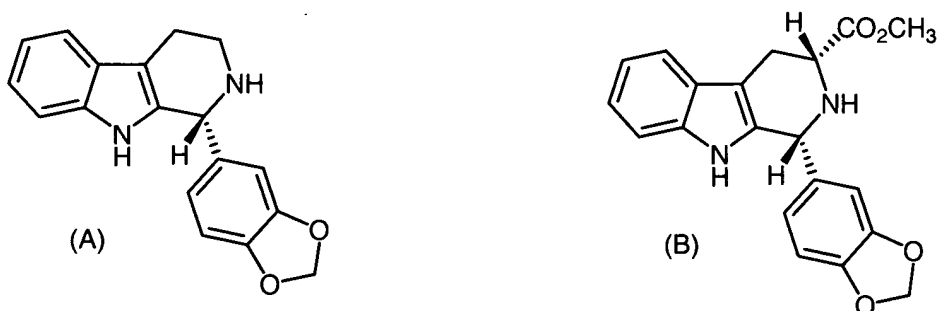
Posteriormente, outros compostos inibidores da PDE-5 foram desenvolvidos e estão citados em várias publicações da

literatura especializada, assim como em publicações de patentes. Os mais conhecidos são a vardenafila, princípio ativo do medicamento Levitra[®], e a tadalafila, princípio ativo do medicamento Cialis[®].

5

Uma outra classe de compostos inibidores específicos de PDE-5 é citada na publicação WO 03/000691. Nesta, encontra-se revelada uma série de compostos derivados de β -carbolina, os quais são preparados a partir dos compostos de fórmula (A) e (B) abaixo, revelados, respectivamente, nas patentes americanas US 6,117,881 e US 5,859,006.

10



25

Os compostos da presente invenção, derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, podem ser utilizados no tratamento de disfunção sexual e, em uma concretização, podem ser utilizados como estimuladores de expressão de NO em tecidos e, em outra concretização, podem ser utilizados como inibidores seletivos da enzima fosfodiesterase, em particular da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5).

Descrição da Invenção

É, portanto, o objetivo da presente invenção prover novos compostos derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, suas misturas, sais farmacologicamente aceitáveis, seus isômeros e composições farmacêuticas que os contêm, eficazes no tratamento profilático e/ou curativo da disfunção sexual e/ou erétil. Em uma concretização, os compostos possuem propriedades vasodilatadora e relaxante muscular, em outra concretização, os compostos estimulam a expressão de NO em tecidos e em outra concretização os compostos inibem seletivamente a fosfodiesterase, particularmente a fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5). Preferencialmente, os novos compostos derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol são derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, seu enantiômero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona e as suas misturas em quaisquer proporções.

É também objetivo da presente invenção prover processos de preparação dos derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol e suas misturas, mais especificamente, derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, seu enantiômero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona e as suas misturas em quaisquer proporções.

Em alguns aspectos, a presente invenção provê composições

farmacêuticas compreendendo como ingrediente ativo uma quantidade eficaz de um ou mais derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, suas misturas em quaisquer proporções ou seus sais farmacologicamente aceitáveis e
5 excipientes farmacologicamente aceitáveis. Mais especificamente, o ingrediente ativo é derivado (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, seu enantiômero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-
10 metilpiperazina-2,5-diona ou suas misturas em quaisquer proporções.

Em alguns aspectos, a presente invenção provê um medicamento compreendendo como ingrediente ativo uma
15 quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, suas misturas em quaisquer proporções ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. Mais especificamente, ditos medicamentos contêm como ingrediente ativo derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-
20 indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, seu enantiômero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona ou suas misturas em quaisquer proporções.

25 Em outro aspecto, a presente invenção provê o uso dos derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, suas misturas em quaisquer proporções ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, para o tratamento curativo e/ou profilático, por via oral, da disfunção erétil e/ou sexual no homem. Mais

especificamente, o derivados de 2-(3-metilenodioxi)-benzoil indol é o derivado (*R*)-3-((2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, e/ou seu enantiômero (*S*)-3-((2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona.

Breve Descrição das Figuras

Figura 1 - curva de concentração-resposta cumulativa do efeito relaxante do composto BL-122 (A) e do veículo (B) sobre o corpo cavernoso isolado de coelho. Os valores representam a média \pm E.P.M. de 8 preparações, obtidas de 6 animais. Os asteriscos indicam o nível de significância * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, comparado ao corpo cavernoso com 0% de relaxamento inicial, após prévia contração pela fenilefrina (3- 10 μ M) correspondendo a $1,7 \pm 0.07$ g de tensão.

Figura 2 - curva de dose-resposta cumulativa quanto ao efeito relaxante do composto BL-122 (A) e do veículo (B) sobre a aorta isolada de rato.

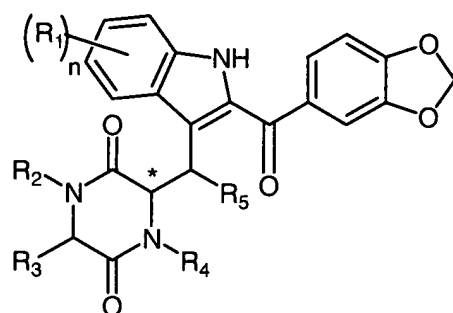
Figura 3 - teste de comportamento sexual de ratos sob efeito do composto BL-122 e veículo (salina contendo 10% de DMSO) administrados por via oral, na dose de 10 mg/kg. O parâmetro utilizado é referente às ereções espontâneas. Os resultados estão expressos como a média \pm E.P.M. (erro padrão da média) de 9 animais. As diferenças estatísticas foram avaliadas através da análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Newmann-Keuls. Valores de P menores que 0,05 ($P < 0,05$) foram considerados como indicativos de significância.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção fornece derivados de 2-(3-metilenodioxi)-benzoil indol com estruturas de fórmula (I)

5

(I)



- 10 seus sais e solvatos, tais como hidratos, onde:
- R^1 representa hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquil ou $O-R'$, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores;
- n representa um número variando de 0 a 4;
- R^2 representa hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6}
- 15 alquinil, halo C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquil C_{1-3} alquil, aril C_{1-3} alquil ou heteroaril C_{1-3} alquil;
- R^3 representa hidrogênio, C_{1-3} alquil ou R^2 e R^3 juntos representam um 3- ou 4- substituintes de um anel alquil ou alquenil;
- 20 R^4 representa hidrogênio, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, halo C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquil C_{1-3} alquil, aril C_{1-3} alquil ou heteroaril C_{1-3} alquil.
- R^5 representa hidrogênio ou $O-R'$, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores.

25

Em R^2 e R^4 , o termo "aril" do grupo aril C_{1-3} alquil, representa o grupo fenil ou fenil substituído uma ou mais vezes por halogênio (por exemplo 1, 2 ou 3) ou C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi ou metilenedioxi. O termo "heteroaril" do grupo hetroaril C_{1-3} alquil, representa o grupo furil ou piridil, opcionalmente substituídos uma ou mais vezes por halogênio, C_{1-6} alquil ou C_{1-6} alcoxi. O termo " C_{3-8} cicloalquil" do grupo cicloalquil C_{1-3} alquil, representa um anel monocíclico contendo de 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos adequados de 10 anel cicloalquil incluem os anéis C_{3-6} cicloalquil: ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e ciclo hexil.

Nas definições acima, o termo "alquil" representa a cadeia principal alquila ou, quando disponível, uma cadeia ramificada 15 alquila dos grupos que ele representa. Por exemplo, o grupo C_{1-4} alquil representa: metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *s*-butil e *t*-butil. O termo "alquenil" empregado nas definições acima inclui grupos alquenil de cadeias reta e ramificada, como os grupos vinil e alil. O termo "alquinil" empregado nas 20 definições acima inclui grupos alquinil de cadeias reta e ramificada, como o acetileno. O termo "halogênio" representa átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo. O termo "halo C_{1-6} alquil" significa um grupo alquil conforme definido acima, contendo de um a seis átomos de carbono, substituído por um ou 25 mais átomos de halogênio, por exemplo, 1, 2 ou 3.

Quando R^1 representar um átomo de halogênio ou um grupo $O-R'$ ou um grupo C_{1-6} alquil, este substituinte pode estar ligado em qualquer posição disponível da porção fenil do indol e em

mais de uma posição.

Os compostos de fórmula (I) podem conter um ou mais centros assimétricos, assim podem existir enantiômeros e/ou
5 diastereoisômeros. Em particular, na fórmula (I) acima um centro quiral é evidenciado com um asterisco. Isto implica que a invenção inclui a mistura dos enantiômeros e suas formas individuais separadas.

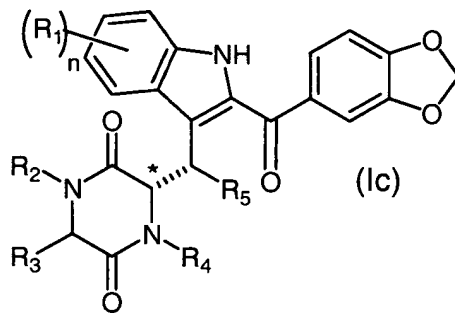
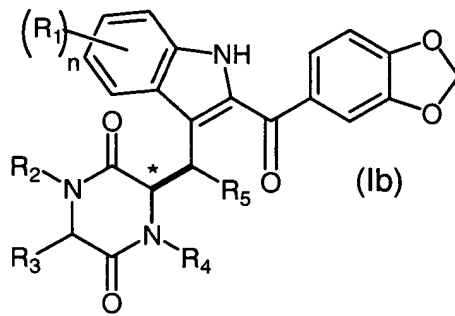
10 Os compostos de fórmula (I) podem existir com diferentes formas tautoméricas e a invenção inclui a mistura das formas tautoméricas e suas formas individuais separadas.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de
15 fórmula (I), os quais possuem um centro básico, podem ser formados pela adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis. Alguns exemplos incluem sais de: cloridrato, bromidrato, sulfato ou bisulfato, fosfato ou hidrogênio-fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato,
20 tartarato, gluconato, metassulfonato, benzenossulfonato e p-toluenossulfonato. Os compostos de fórmula (I) podem fornecer sais de metais farmacologicamente aceitáveis, em particular sais de metais alcalinos, com bases. Por exemplo, sais de sódio e potássio.

25 Um grupo particular de compostos segundo a presente invenção são os compostos de fórmula (I) onde R^1 , R^3 e R^4 são hidrogênios e R^2 é um grupo C_{1-6} alquílico. Mais especificamente, os derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-

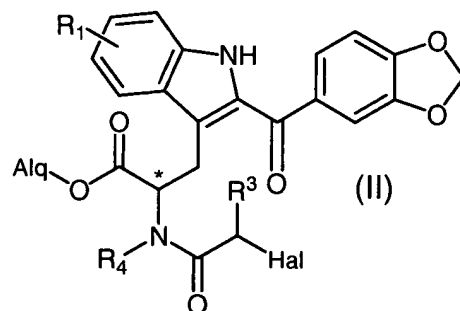
3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona e seu enantiômero (*S*)-3-((2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, respectivamente compostos de fórmula Ib e Ic abaixo:

5



10 A presente invenção também contempla compostos intermediários para a preparação dos compostos de fórmula I acima definidos. Exemplos desses compostos são os intermediários de fórmula II:

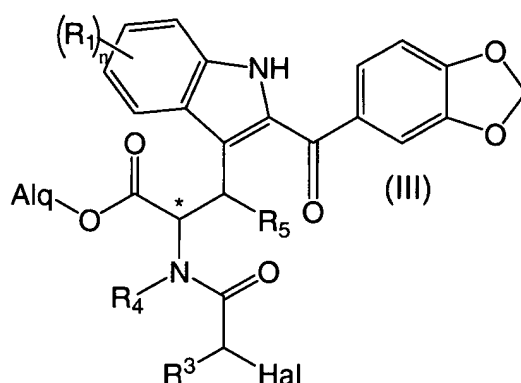
15



e suas misturas, incluindo misturas racêmicas ou sais ou

solvatos destes compostos, onde R^1 , R^3 e R^4 são definidos na reivindicação 1, **alq** representa o grupo C_{1-6} alquil e **Hal** representa um átomo de halogênio.

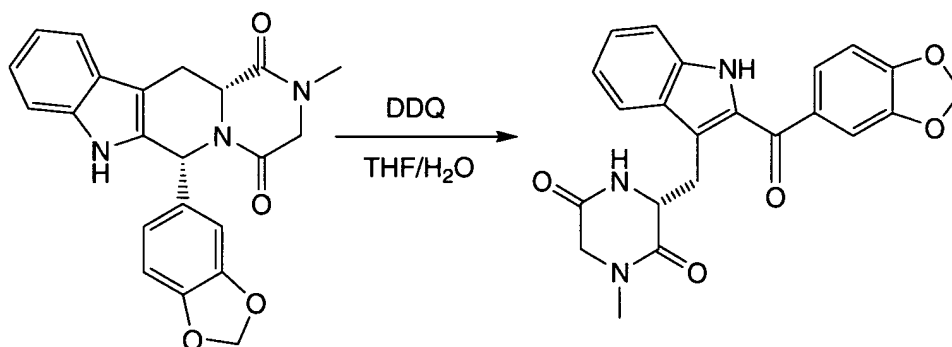
5 Outros exemplos de compostos intermediários são os de fórmula (III):



10 e suas misturas, incluindo misturas racêmicas ou sais ou solvatos destes compostos, onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e n são definidos na reivindicação 1, **alq** representa o grupo C_{1-6} alquil e **Hal** representa um átomo de halogênio.

15 Vantajosamente, o derivado (*R*)-3-((2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, segundo a presente invenção pode ser preparado a partir de (6*R*, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona,

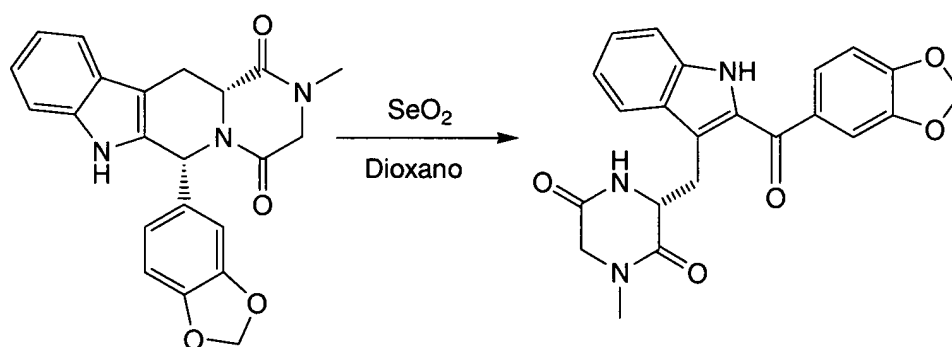
20 conforme reação abaixo (Procedimento 1):



(Procedimento 1)

5 Uma rota alternativa para a preparação do derivado (*R*)-3-((2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, segundo a presente invenção, a partir de (6*R*, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona, é através da reação abaixo (Procedimento 2):

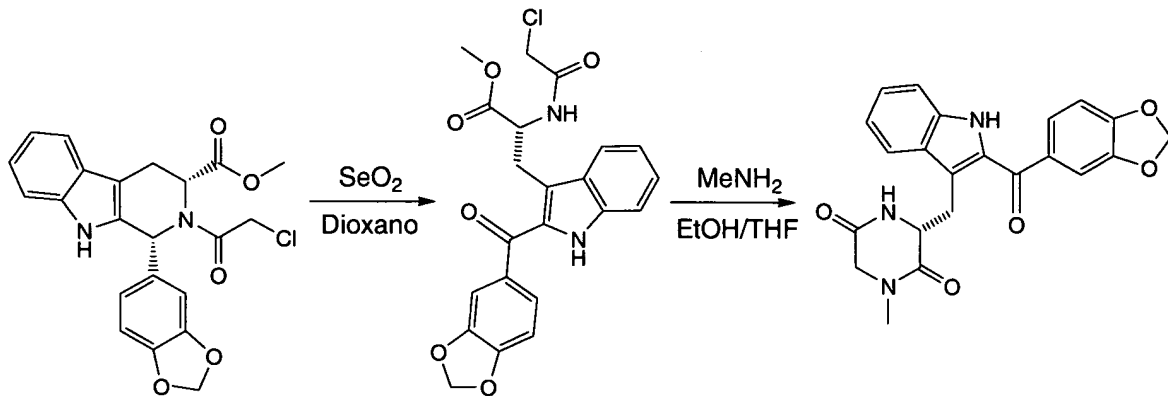
10



(Procedimento 2)

15 Ainda, o derivado (*R*)-3-((2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, segundo a presente invenção pode ser preparado a partir de (1*R*,3*R*)-1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloroacetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de metila, conforme as reações abaixo (Procedimento 3):

20



(Procedimento 3)

5

O enantiômero (*S*)-3-((2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona e a mistura racêmica foram preparados utilizando os procedimentos descritos acima e empregando matérias primas com configuração correspondente a configuração desejada para o produto, e as reações às quais as matérias primas são submetidas não alteraram a configuração do centro assimétrico desejado.

Os exemplos a seguir ilustram, de forma não limitativa, os processos de preparação do composto (*R*)-3-((2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, ou composto BL-122, de acordo com os procedimentos 1, 2 e 3 acima citados.

20

Exemplo 1

Procedimento 1:

3,5g do composto (6*R*, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona foram

misturadas a 205g de DDQ a temperatura ambiente. Em seguida, essa mistura foi adicionada à 100 ml de uma mistura de THF:H₂O (9:1). A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 8 horas à temperatura ambiente, sendo monitorada por TLC.

5 Porções adicionais de DDQ foram adicionadas até que todo o (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il) - 2,3,6,7,12,12a - hexahidro - 2 - metilpirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona fosse consumido. Após completada a reação, a mistura foi lavada com água e o produto extraído em acetato de etila.

10 As fases orgânicas foram reunidas e secas em MgSO₄. O solvente foi parcialmente removido, levando à precipitação do produto, que foi filtrado e seco em estufa a 60° C. O produto obtido como sólido de coloração branca (composto BL-122) apresentou as seguintes características: p.f. 218-221°C e $[\alpha]_D^{25} = +12$ (c

15 0,8; DMSO). RMN ¹H (500MHz - DMSO) = 11,52 (1H, s); 7,95 (1H, d, J = 3Hz); 7,61 (1H, d, J = 8Hz); 7,43 (1H, d, J = 8Hz); 7,34 (1H, dd, J = 8Hz e J = 1,5Hz); 7,25-7,28 (2H, m); 7,07-7,10 (2H, m); 6,17 (2H, s); 4,00-4,03 (1H, m); 3,33-3,48 (3H, m); 2,98 (1H, d, J = 17,5Hz); 2,53 (3H, s).

20

Exemplo 2

Procedimento 2:

1,4g de dióxido de selênio foram adicionadas em uma solução contendo 2,4g de (6R, trans) - 6 - (1,3 - benzodioxol - 5 -

25 il) -2,3,6,7,12,12a - hexahidro - 2 - metil - pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona e 60ml de dioxano. A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo durante 4 horas. Ao final desse período a mistura reacional foi filtrada em celite/sílica e o solvente

rotoevaporado. O produto sólido foi recristalizado em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ e seco em estufa a uma temperatura de 60°C . O produto obtido como sólido de coloração branca, composto BL-122, apresentou as seguintes características: p.f. $219-221^\circ\text{C}$ e $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12$ (c 0,8; DMSO). RMN ^1H (500MHz - DMSO) = 11,52 (1H, s); 7,95 (1H, d, J = 3Hz); 7,61 (1H, d, J = 8Hz); 7,43 (1H, d, J = 8Hz); 7,34 (1H, dd, J = 8Hz e J = 1,5Hz); 7,25-7,28 (2H, m); 7,07-7,10 (2H, m); 6,17 (2H, s); 4,00-4,03 (1H, m); 3,33-3,48 (3H, m); 2,98 (1H, d, J = 17,5Hz); 2,53 (3H, s).

10

Exemplo 3

Procedimento 3:

32g de dióxido de selênio foram adicionadas a uma solução contendo 107g de 1- (benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloroacetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato de metila em 1.250ml de tetrahidrofurano (THF). A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo durante 1,5 horas. Ao final desse período, a mistura reacional foi filtrada em celite/sílica e cerca de 30% do solvente foi removido. À mistura reacional, foram adicionados 1.000ml de etanol absoluto e 200ml de uma solução a 30% de metilamina em etanol. Essa mistura foi mantida sob refluxo durante 4 horas. O solvente foi parcialmente removido, levando a precipitação do produto final, o qual foi filtrado e seco em estufa a 60°C . O produto obtido como sólido de coloração branca, composto BL-122, apresentou as seguintes características: p.f. $219-221^\circ\text{C}$ e $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12$ (c 0,8; DMSO). RMN ^1H (500MHz - DMSO) = 11,52 (1H, s); 7,95 (1H, d, J = 3Hz); 7,61 (1H, d, J = 8Hz); 7,43 (1H, d, J = 8Hz); 7,34 (1H, dd, J = 8Hz e J = 1,5Hz);

25

7,25-7,28 (2H, m); 7,07-7,10 (2H, m); 6,17 (2H, s); 4,00-4,03 (1H, m); 3,33-3,48 (3H, m); 2,98 (1H, d, J = 17,5Hz); 2,53 (3H, s); RMN ¹³C (125MHz - DMSO) = 186,9; 165,9; 164,8; 151,0; 147,4; 136,3; 132,9; 132,8; 127,5; 125,8; 124,9; 120,7; 119,8; 5 116,1; 112,6; 109,1; 108,0; 102,0; 55,7; 50,6; 33,0; 29,1.

Os compostos da presente invenção, assim como seus sais farmacologicamente aceitáveis, são potenciais estimuladores de expressão de NO em tecidos e potenciais inibidores seletivos de PDE específica para cGMP. Assim, os compostos da fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis são de interesse na terapia, especificamente no tratamento e profilaxia, de uma variedade de condições em que a estimulação da expressão de NO em tecidos ou a inibição de PDE específica para cGMP são 15 consideradas benéficas.

Como uma resposta da inibição seletiva para PDE-5 apresentada pelos compostos da presente invenção, os níveis de cGMP são elevados, o que por sua vez, pode promover as 20 atividades anti-plaquetárias, anti-neutrófilas, anti-vasoespásticas, vasodilatadoras, natriuréticas e diuréticas, bem como a potencialização dos efeitos do fator relaxante derivado de endotélio (EDRF), nitrovasodilatadores, fator natriurético atrial (ANF), peptídeo natriurético do cérebro 25 (BNP), peptídeos natriuréticos tipo C (CNP) e agentes relaxantes dependentes de endotélio, como bradicinina, acetilcolina e 5-HT₁.

Os compostos da fórmula (I) segundo a presente invenção têm utilidade no tratamento e prevenção em uma quantidade de distúrbios, incluindo angina estável, instável e variável, hipertensão, hipertensão pulmonar, falha cardíaca congestiva, falha renal, aterosclerose, estados doentios de desobstrução reduzida dos vasos sanguíneos, doença vascular periférica, distúrbios vasculares, como a doença de Raynaud, disfunção erétil, disfunção sexual, doenças inflamatórias, ataque cardíaco, bronquite, asma crônica, asma alérgica, rinite alérgica, glaucoma e doenças caracterizadas por distúrbios de motilidade intestinal.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, segundo a presente invenção, podem ser administrados por qualquer via adequada, como por exemplo, por via oral, bucal, sublingual, retal, vaginal, nasal, tópica, intraperitoneal ou parenteral. Prefere-se geralmente a administração oral.

As composições farmacêuticas compreendendo como ingrediente ativo uma quantidade eficaz de um dos derivados da fórmula (I) podem ser apresentadas em diversos tipos de formulações farmacêuticas, tais como, mas não limitadas a: (i) comprimido, opcionalmente revestido, mastigável, efervescente, multicamadas ou solúvel; (ii) pílulas; (iii) pó opcionalmente dispersível ou efervescente; (iv) cápsulas de qualquer tipo, como por exemplo, cápsula gelatinosa dura, cápsula gelatinosa mole e amilácia; (v) pastilhas; (vi) granulados, opcionalmente na forma de micropartículas ou de microcápsulas, ou em

preparações vetorizadas, como por exemplo, os lipossomos; (vii) supositórios, (viii) soluções opcionalmente oral, nasal, oftálmica; (ix) injetável incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular e intravenosa; (x) suspensões; (xi) xaropes; 5 (xii) infusão; dentre outras.

Caso a forma farmacêutica seja uma solução ou suspensão de administração oral, o veículo farmacêuticamente aceitável pode incluir solventes e co-solventes, tampões, conservantes, 10 corantes, flavorizantes adoçantes, agentes de redução, agentes espessantes, agentes sequestrantes, tensoativos, substâncias para o ajuste de pH (por exemplo, ácido clorídrico, hidróxido de sódio), agentes de suspensão, antioxidantes, dentre outros. Os solventes ou meios de suspensão podem ser: água purificada 15 e/ou outros solventes hidrofílicos (por exemplo, etanol, DMSO, propileno glicol, PEG) ou hidrofóbicos (por exemplo, óleos). Os co-solventes podem ser o etanol, propileno glicol, glicerol, dentre outros. Os conservantes podem ser os fenóis, parabenos, ácido benzóico. Os agentes redutores podem ser a 20 vitamina E, ácido ascórbico, etc. É desejável que quaisquer desses excipientes ou aditivos estejam dentro das exigências de qualidade para uso farmacêutico e veterinário estabelecidas pelas autoridades competentes.

25 No caso de a forma farmacêutica da composição segundo a presente invenção seja em comprimido, ela pode incluir um ou mais excipientes selecionados do grupo consistindo de diluentes, desintegrantes, aglutinantes, corantes e agentes flavorizantes. O diluente pode ser um ou mais entre carbonato

de cálcio, fosfato dibásico de cálcio, fosfato tribásico de cálcio, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, dextratos, dextrans, excipientes de dextrose, frutose, caulim, lactitol, lactose, manitol, sorbitol, amido, amido 5 pré-gelatinizado, sacarose, açúcar compressível e açúcar de confeitiro, e em particular pode ser lactose. O aglutinante pode ser um ou mais entre metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, etilcelulose, 10 álcool polvinílico, pululana, amido pré-gelatinizado, ágar, goma draganta, derivados de ácido alginico e propileno glicol, e alginato, e em particular pode ser polivinilpirrolidona. O desintegrante pode ser um ou mais entre hidroxipropilcelulose substituída de baixo peso molecular, carboximetil celulose, 15 carboximetil celulose de cálcio, carboximetil celulose de sódio, croscarmelose de sódio, amido, amidoglicolato de sódio, celulose cristalina, hidroxipropil amido, e amido parcialmente pré-gelatinizado.

20 As soluções, suspensões ou xaropes de administração oral, por exemplo, são em apresentações farmacêuticas do tipo flaconetes, frascos e ampolas.

Também estão incluídas na presente invenção as composições 25 de ação rápida, as de ação prolongada e as de liberação retardada. As formas farmacêuticas preferidas da invenção são o comprimido simples, comprimido revestido e cápsula.

As composições farmacêuticas compreendendo como ingrediente ativo uma quantidade eficaz de um dos derivados da fórmula (I) podem ser apresentadas com o referido derivado sozinho ou em associação com outro ingrediente ativo.

5

As composições farmacêuticas, assim como o medicamento compreendendo como ingrediente ativo uma quantidade eficaz de um dos derivados da fórmula (I) têm usos especialmente para o tratamento e prevenção em uma quantidade de distúrbios, incluindo angina estável, instável e variável, hipertensão, hipertensão pulmonar, falha cardíaca congestiva, falha renal, aterosclerose, estados doentios de desobstrução reduzida dos vasos sanguíneos, doença vascular periférica, distúrbios vasculares, como a doença de Raynaud, disfunção erétil, disfunção sexual, doenças inflamatórias, ataque cardíaco, bronquite, asma crônica, asma alérgica, rinite alérgica, glaucoma e doenças caracterizadas por distúrbios de motilidade intestinal.

Para a administração a animal de sangue quente no tratamento curativo ou profilático dos distúrbios definidos acima, as dosagens orais dos compostos de fórmula (I) podem estar na faixa de 0,1-900mg diários para um paciente que deles necessite. Na prática, o médico deverá determinar o regime de dosagens unitárias mais adequadas para cada paciente, o que variará em relação à idade, peso e resposta individual do paciente.

Exemplos de algumas formulações farmacêuticas orais

compreendendo os compostos de fórmula (I) segundo a presente invenção estão abaixo definidas.

Exemplo 4

Comprimido revestido		
Composição do Núcleo	Quantidade (mg)	%
Composto BL-122	1,000	1,25
Celulose Microcristalina	46,800	58,50
Lactose monoidratada	24,000	30,00
Hidroxipropil celulose	3,000	3,75
Croscarmelose sódica	2,000	2,50
Estearato de magnésio	1,600	2,00
Dióxido de Silício Coloidal	1,600	2,00
Composição do Revestimento	Quantidade (mg)	%
Opadry transparente	5,600	80,00
Dióxido de Titânio	0,090	1,29
Corante	0,010	0,14
Talco	1,300	18,57

5

Exemplo 5

Comprimido revestido		
Composição do Núcleo	Quantidade (mg)	%
Composto BL-122	2,500	3,05
Celulose Microcristalina	52,180	63,63
Lactose monoidratada	21,000	25,61
Povidona	1,200	1,46
Amidoglicolato de sódio	2,250	2,75
Estearato de cálcio	1,640	2,00
Dióxido de Silício Coloidal	1,230	1,50
Composição do Revestimento	Quantidade (mg)	%
Hipromelose	5,380	71,77
PEG 400	0,390	5,20
Polissorbato 80	0,240	3,20
Dióxido de Titânio	0,090	1,20
Corante	0,010	0,13
Talco	1,390	18,50

Exemplo 6

Comprimido revestido		
Composição do Núcleo	Quantidade (mg)	%
Composto BL-122	5,000	5,56
Celulose Microcristalina	39,370	43,74
Lactose monoidratada	28,800	32,00
Amido de milho	11,700	13,00
Povidona	1,350	1,50
Croscarmelose sódica	2,070	2,30
Estearato de magnésio	0,900	1,00
Dióxido de Silício Coloidal	0,810	0,90
Composição do Revestimento	Quantidade (mg)	%
Eudragit E 100	3,510	78,00
PEG 6000	0,170	3,80
Corante	0,015	0,30
Dióxido de Titânio	0,085	1,90
Talco	0,720	16,00

Exemplo 7

Comprimido revestido		
Composição do Núcleo	Quantidade (mg)	%
Composto BL-122	10,000	6,67
Celulose Microcristalina	132,500	88,33
Crospovidona	3,750	2,50
Estearato de magnésio	2,250	1,50
Dióxido de Silício Coloidal	1,500	1,00
Composição do Revestimento	Quantidade (mg)	%
Eudragit E 100	4,650	77,45
PEG 6000	0,190	3,20
Corante	0,015	0,25
Dióxido de Titânio	0,095	1,60
Talco	1,050	17,50

Exemplo 8

Comprimido revestido		
Composição do Núcleo	Quantidade (mg)	%
Composto BL-122	20,000	8,00
Celulose Microcristalina	55,000	22,00
Lactose monoidratada	158,250	63,30
Hidroxipropil celulose	7,500	3,00
Amidoglicolato de sódio	6,250	2,50
Estearato de magnésio	3,000	1,20
Composição do Revestimento	Quantidade (mg)	%
Eudragit E 100 (35%)	9,648	80,40
Trietil citrato	0,516	4,30
Dióxido de Titânio	0,180	1,50
Corante	0,036	0,30
Silicato de magnésio	1,620	13,50

Exemplo 9

Comprimido simples		
Composição	Quantidade (mg)	%
Composto BL-122	10,00	11,23
Celulose Microcristalina	73,38	82,45
Amidoglicolato de sódio	1,60	1,80
Estearato de Magnésio	1,60	1,80
Dióxido de Silício Coloidal	1,20	1,35
Talco	1,20	1,35
Corante	0,02	0,02

Exemplo 10

Cápsula Gelatina Dura		
Composição	Quantidade (mg)	%
Composto BL-122	10,00	10,00
Lactose monoidratada	83,00	83,00
Metilcelulose	1,20	1,20
Amidoglicolato de sódio	2,60	2,60
Talco	1,20	1,20
Estearato de Magnésio	2,00	2,00
Cápsula de gelatina dura	1 Cápsula	1 Cápsula

As técnicas de preparação dessas formulações são conhecidas dos farmacotécnicos e conhecidos no estado da técnica.

A atividade inibitória dos compostos da presente invenção foi mensurada por meio de análise *in vitro* da potência e eficácia do efeito relaxante do composto BL-122 em tecido muscular. O efeito inibitório do composto BL-122 no relaxamento muscular foi testado em corpo cavernoso de coelho e rato, como mostrado nos Exemplos 11 e 12, respectivamente.

Exemplo 11**11.1. Isolamento e montagem das preparações**

Para a realização dos experimentos foram utilizados coelhos machos pesando entre 3,5 a 4,0 Kg. Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg, i.p), a cavidade abdominal foi aberta para a retirada do pênis dos animais. Os tecidos foram colocados em placa de Petri contendo

solução de Krebs -Henseleit pH 7,4 (NaCl 118 mM; KCl 4,8 mM; CaCl₂ 2,5 mM; MgSO₄ 1,2 mM; KH₂PO₄ 0,9 mM; NaHCO₃ 25 mM; glicose 11 mM) aquecida à 37°C, sendo que a cartilagem e os tecidos aderentes foram cuidadosamente removidos. Em geral 3 segmentos
5 contendo aproximadamente 2 cm de comprimento do corpo cavernoso foram obtidos de cada animal. As preparações foram montadas em cubas de vidro contendo 5 ml de solução de Krebs contendo indometacina (5,6 µM) mantida à 37°C, continuamente aerada com uma mistura de 95% de O₂ e 5% de CO₂.

10

As preparações foram submetidas a um período de equilíbrio de pelo menos 90 minutos, sob tensão de 2 g, tempo durante o qual a solução do banho foi renovada a cada 15 minutos. As mudanças de tensão isométrica foram registradas através de
15 transdutor de força TRI-201 (Letica Scientific Instruments, Espanha) acoplado a um polígrafo.

11.2. Análise do efeito de relaxante para os compostos estudados no corpo cavernoso isolado de coelho

20 Decorrido o período de estabilização, as preparações foram expostas a concentrações únicas de 3 a 10 µM de fenielefrina. Após a completa estabilização das respostas contráteis à fenilefrina (cerca de 5 minutos), as preparações foram novamente expostas a concentrações crescentes e cumulativas (1
25 a 1000 nM) para cada um dos compostos testados. Após o relaxamento completo dos tecidos, os órgãos foram lavados várias vezes com solução de Krebs e deixado em repouso por pelo menos 60 minutos, antes da realização de nova curva dose-resposta os mesmos compostos.

As respostas relaxantes causadas pelos compostos foram calculadas em função da resposta contrátil causado pela fenilefrina considerada como 100% de contração.

5 O composto BL-122 foi diluído em 10 mM de DMSO seguindo diluição seriada. Visando avaliar o efeito do veículo usado (DMSO) foram realizados experimentos controles paralelos utilizando os mesmos volumes das diversas diluições de DMSO (veículo).

10

A análise do efeito relaxante em corpo cavernoso de coelho mostrou que a adição de concentrações cumulativas de 1 a 1000 nM do composto BL-122 promoveu relaxamento nas preparações de corpo cavernoso previamente contraídas pela fenilefrina (3-10
15 μM), conforme ilustração da Figura 1. A taxa $\text{CE}_{50\text{s}}$ do composto BL-122 foi de 15,9 (1,8 - 29,9) μM , e o relaxamento máximo (eficácia) foi de $63,1 \pm 7,8 \%$. O controle realizado por meio de tratamento com o veículo demonstra que o mesmo não promove relaxamento nos referidos tecidos.

20

Exemplo 12

12.1. Isolamento e montagem das preparações

Para a realização dos experimentos foram utilizados ratos Wistar machos pesando entre 300 - 350 g. Os animais foram
25 mantidos em ambiente com umidade (60-80%) e temperatura controladas ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), com ciclo claro-escuro de 12 horas e livre acesso à água e ração. Antes dos experimentos, os animais foram aclimatizados no laboratório durante um período

mínimo de 1 hora. Cada animal foi utilizado apenas uma vez em cada teste.

Os animais foram sacrificados por aprofundamento da anestesia com quetamina e cloridrato de xilazina, seguido de exsanguinação feita pela secção da artéria carótida. Após a abertura da cavidade torácica, a aorta foi cuidadosamente removida e transferida para uma placa de Petri contendo solução de Krebs-Henseleit, com a seguinte composição (mM):
5 NaCl 118; KCl 4,7; CaCl₂ 2,5; MgSO₄ 1,2; KH₂PO₄ 0,9; NaHCO₃ 10 25; glicose 11. A seguir retirou-se cuidadosamente os tecidos adiposos e conectivo adjacentes.

O vaso foi seccionado na forma de anéis com aproximadamente 3 a 4 mm de comprimento, os quais foram transferidos para cubas de vidro com volume total de 5 mL contendo solução de Krebs-Henseleit, mantida à 37°C, pH 7,4 e continuamente aerada com uma mistura de 95% de O₂ e 5% de CO₂. Duas hastes metálicas foram inseridas na luz dos mesmos, sendo
15 uma delas adaptada a um transdutor de tensão isométrica acoplado a um polígrafo (TRI-201 - Letica Scientific Instruments). A tensão de repouso aplicada às preparações correspondeu a 1,0 g e a solução nutriente foi substituída a
20 cada 15 minutos.

25

Após o período de equilíbrio de 60 minutos, as preparações foram contraídas com fenilefrina (0,3 - 1 μ M) e a após a estabilização da contração tônica da preparação, a integridade do endotélio vascular foi avaliada pela capacidade da

acetilcolina (ACh, 1 μ M) induzir relaxamento das preparações. Somente as preparações que apresentaram relaxamento igual ou superior a 75% foram consideradas com endotélio íntegro e, portanto, foram selecionadas para a realização dos
5 experimentos. Em seguida, a solução de Krebs- Henseleit foi renovada seguida por um período de equilíbrio de 30 minutos.

12.2. Análise do efeito de relaxante para os compostos estudados no corpo cavernoso isolado de rato

10 Após os 30 minutos de repouso, as preparações foram contraídas pela fenilefrina (0.3 - 1 μ M) e assim as contrações tônicas foram estabilizadas, sendo realizadas curvas dose-resposta (DCR) de relaxamento usando o composto BL-122 (0,001 - 100 μ M), na presença do endotélio. Experimentos paralelos
15 utilizando somente o solvente DMSO usado para diluir o composto BL-122 foram realizados em tecidos montados a partir dos mesmos animais.

Os resultados ilustrados na Figura 2 mostram que a adição
20 de concentrações cumulativas de 1 a 1000 nM de composto BL-122 promoveu relaxamento nas preparações de aorta de rato previamente contraídas pela fenilefrina.

A atividade dos compostos da presente invenção no
25 comportamento sexual foi mensurada por meio de análise *in vivo* da eficácia do efeito do composto BL-122 em ereções espontâneas, como mostrado no Exemplo 13.

Exemplo 13

13.1. Isolamento e montagem das preparações

O protocolo utilizado foi adaptado a partir de artigos da literatura (Hosseinzadeh et al., 2008; Rizzo et al., 2008).

5 Dois dias antes da realização dos experimentos, casais de machos e fêmeas foram isolados em caixas plásticas. Neste mesmo período, os machos foram habituados durante 1 hora por dia em gaiolas aramadas de metal, retangulares e com dimensões de 40 x 23 x 33 cm. No dia do teste, os ratos machos foram
10 tratados com 10 mg/kg (v.o.) do composto BL-122 ou somente com o veículo (salina contendo 10 % de DMSO). Imediatamente após, os animais foram colocados nas gaiolas de observação. Os ratos que receberam tratamento por via oral permaneceram em jejum por 4 horas antes do teste. Decorrida 1,5 horas após o
15 tratamento por via oral, as fêmeas foram colocadas com os respectivos machos nas gaiolas. O comportamento de ereção espontânea foi observado durante 1 hora.

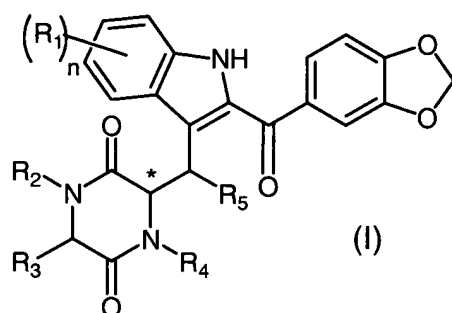
13.2. Efeito do composto BL-122 sobre o comportamento sexual de ratos na presença de fêmeas quando administrados oralmente.

O tratamento por via oral com o composto BL-122 na dose de 10 mg/kg aumentou significativamente o parâmetro referente às ereções espontâneas quando comparado com o veículo, cerca de $6,4 \pm 2,0$ conforme ilustrado na Figura 3.

Reivindicações

1. COMPOSTO caracterizado por apresentar a fórmula (I):

5



em que,

R¹ representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde
 10 **R'** representa hidrogênio ou alquilas inferiores;

n representa um número variando de 0 e 4;

R² representa hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, haloC₁₋₆alquil, C₃₋₈ cicloalquil, C₃₋₈ cicloalquilC₁₋₃ alquil, aril C₁₋₃ alquil ou heteroaril C₁₋₃ alquil;

15 **R³** representa hidrogênio, C₁₋₃ alquil ou **R²** e **R³** juntos representam um 3- ou 4- substituintes de um anel alquil ou alquenil;

R⁴ representa hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, haloC₁₋₆alquil, C₃₋₈ cicloalquil, C₃₋₈ cicloalquilC₁₋₃ alquil, aril C₁₋₃ alquil ou heteroaril C₁₋₃ alquil;

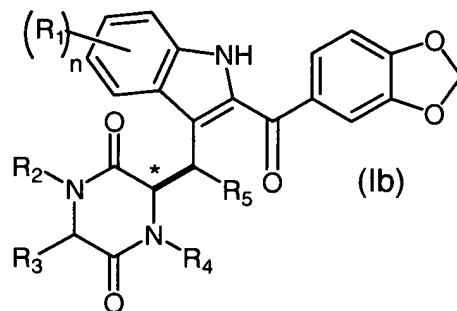
20 **R⁵** representa hidrogênio ou **O-R'**, onde **R'** representa hidrogênio ou alquilas inferiores;

ou enantiômeros ou misturas de enantiômeros ou um sal ou um solvato deste.

25

2. COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se apresentar na forma de hidrato.

3. ISÔMERO do composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser escolhido de compostos de fórmula (Ib):



10 em que,

* é um carbono quiral de configuração R;

R¹ representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores;

n representa um número variando de 0 a 4;

15 **R²** representa hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, haloC₁₋₆alquil, C₃₋₈ cicloalquil, C₃₋₈ cicloalquilC₁₋₃ alquil, aril C₁₋₃ alquil ou heteroaril C₁₋₃ alquil;

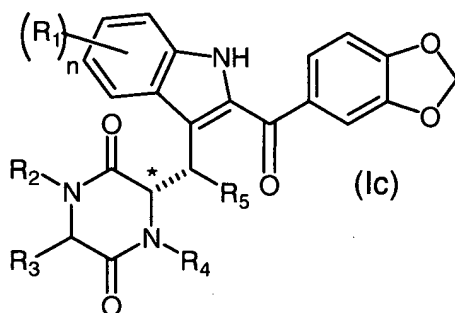
R³ representa hidrogênio, C₁₋₃ alquil ou **R²** e **R³** juntos representam um 3- ou 4- substituintes de um anel alquil ou
20 alquenil;

R⁴ representa hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, haloC₁₋₆alquil, C₃₋₈ cicloalquil, C₃₋₈ cicloalquilC₁₋₃ alquil, aril C₁₋₃ alquil ou heteroaril C₁₋₃ alquil;

R⁵ representa hidrogênio ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio
25 ou alquilas inferiores;

ou um enantiômero ou misturas de enantiômeros ou um sal ou um solvato deste.

4. ISÔMERO do composto de acordo com a reivindicação 1,
5 caracterizado por ser escolhido de compostos de fórmula (Ic):



em que,

- 10 * é um carbono quiral de configuração S;
- R¹** representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores;
- n** representa um número variando de 0 e 4;
- R²** representa hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆
15 alquinil, haloC₁₋₆alquil, C₃₋₈ cicloalquil, C₃₋₈ cicloalquilC₁₋₃ alquil, aril C₁₋₃ alquil ou heteroaril C₁₋₃ alquil;
- R³** representa hidrogênio, C₁₋₃ alquil ou **R²** e **R³** juntos representam um 3- ou 4- substituintes de um anel alquil ou alquenil;
- 20 **R⁴** representa hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, haloC₁₋₆alquil, C₃₋₈ cicloalquil, C₃₋₈ cicloalquilC₁₋₃ alquil, aril C₁₋₃ alquil ou heteroaril C₁₋₃ alquil;
- R⁵** representa hidrogênio ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores;
- 25 ou um enantiômero ou misturas de enantiômeros ou um sal ou um

solvato deste.

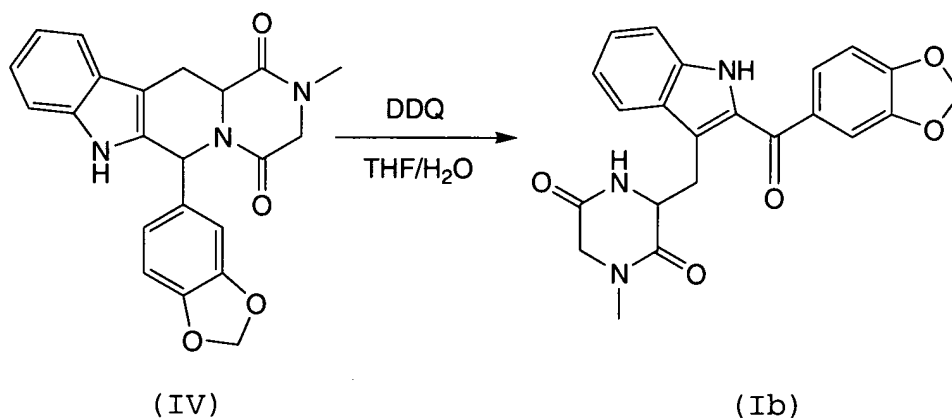
5. COMPOSTO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 representar hidrogênio, R^2 representar C_{1-6} 5 alquil e R^3 e R^4 representarem hidrogênio.

6. COMPOSTO de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por ser 3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona. 10

7. COMPOSTO de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por ser (*R*)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona.

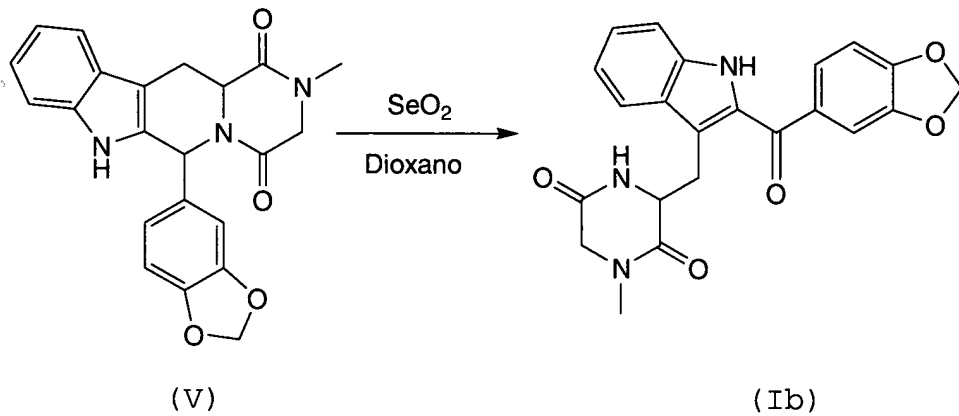
8. COMPOSTO de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por ser (*S*)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona. 15

9. PROCESSO DE PREPARAÇÃO do composto de acordo com a 20 reivindicação 3 e representado pela fórmula Ib, caracterizado por compreender uma reação de um composto representado pela fórmula IV com DDQ e THF/H₂O, de acordo com a fórmula geral:



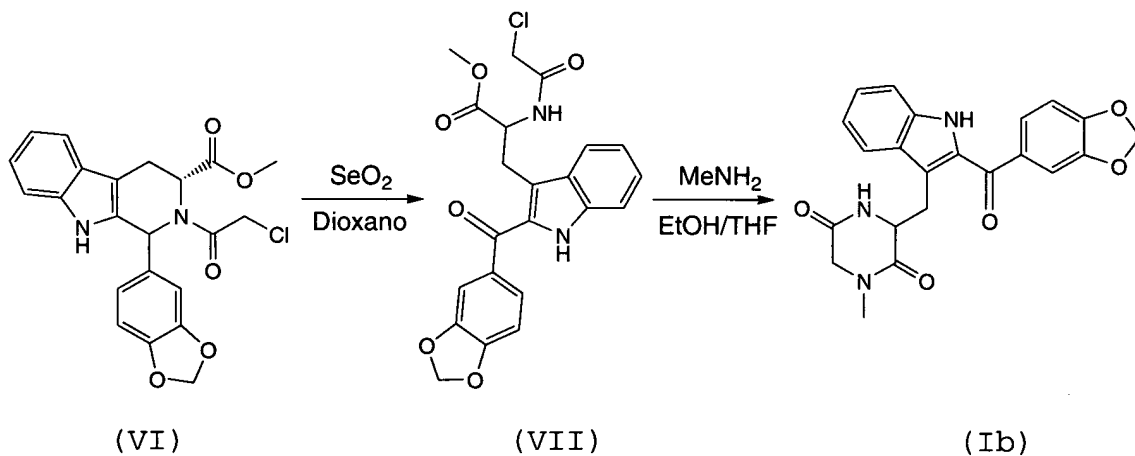
10. PROCESSO DE PREPARAÇÃO do composto de acordo com a reivindicação 3 e representado pela fórmula Ib, caracterizado por compreender uma reação de um composto representado pela fórmula V com SeO_2 e dioxano, de acordo com a fórmula geral:

5

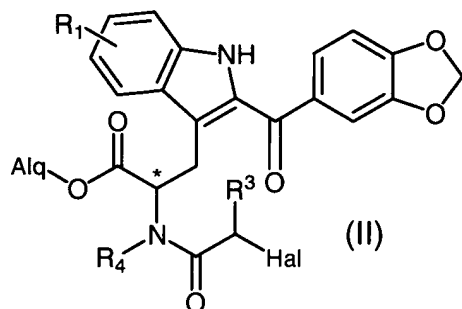


11. PROCESSO DE PREPARAÇÃO do composto de acordo com a reivindicação 3 e representado pela fórmula Ib, caracterizado por compreender uma reação de um composto representado pela fórmula VI com SeO_2 e dioxano para originar um intermediário representado pela fórmula VII; e uma reação de tal intermediário com MeNH_2 e EtOH/THF , de acordo com a fórmula geral:

15



12. COMPOSTO INTERMEDIÁRIO caracterizado por apresentar a fórmula (II):



5

em que,

R¹ representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde R' representa hidrogênio ou alquilas inferiores;

R³ representa hidrogênio ou C₁₋₃ alquil ou **R²** e **R³** juntos
10 representam um 3- ou 4- substituintes de um anel alquí-l ou alquenil;

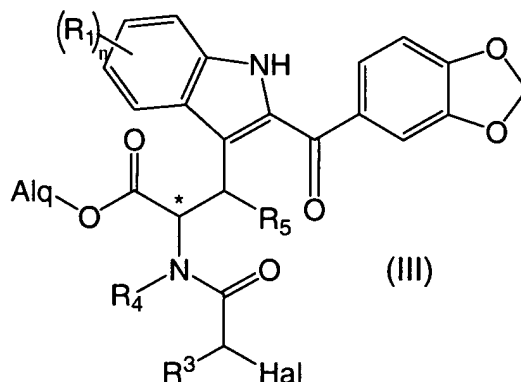
R⁴ representa hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, haloC₁₋₆alquil, C₃₋₈ cicloalquil, C₃₋₈ cicloalquilC₁₋₃ alquil, aril C₁₋₃ alquil ou heteroaril C₁₋₃ alquil;

15 **alq** representa C₁₋₆alquil;

Hal representa halogênio;

ou um enantiômero ou misturas de enantiômeros ou um sal ou um solvato deste.

20 13. INTERMEDIÁRIO caracterizado por apresentar a fórmula (III):



em que,

R¹ representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquil ou **O-R'**, onde

5 **R'** representa hidrogênio ou alquilas inferiores;

n representa um número variando de 0 e 4;

R² representa hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, haloC₁₋₆alquil, C₃₋₈ cicloalquil, C₃₋₈ cicloalquilC₁₋₃ alquil, aril C₁₋₃ alquil ou heteroaril C₁₋₃ alquil;

10 **R³** representa hidrogênio, C₁₋₃ alquil ou **R²** e **R³** juntos representam um 3- ou 4- substituintes de um anel alquil ou alquenil;

R⁴ representa hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, haloC₁₋₆alquil, C₃₋₈ cicloalquil, C₃₋₈ cicloalquilC₁₋₃ alquil, aril C₁₋₃ alquil ou heteroaril C₁₋₃ alquil;

15 **R⁵** representa hidrogênio ou **O-R'**, onde **R'** representa hidrogênio ou alquilas inferiores;

alq representa C₁₋₆alquil;

Hal representa halogênio;

20 ou um enantiômero ou um sal ou um solvato deste.

14. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA caracterizada por compreender um ou mais compostos de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, ou seus sais farmacêuticamente

aceitáveis e excipientes farmacologicamente aceitáveis.

15. MEDICAMENTO caracterizado por compreender um ou mais compostos farmacologicamente eficazes de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 11 ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

16. USO dos compostos de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado por ser para a melhoria do comportamento sexual em animal de sangue quente.

17. USO de acordo com a reivindicação 16 caracterizado por ser para o tratamento curativo ou profilático da disfunção sexual em animal de sangue quente.

18. USO de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por ser para o tratamento curativo e/ou profilático da disfunção erétil no homem.

19. USO dos compostos de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado por ser para o tratamento curativo e/ou profilático de hipertensão arterial ou hipertensão pulmonar.

20. MÉTODO DE TRATAMENTO de disfunção sexual ou disfunção erétil, caracterizado por compreender administrar o composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11.

21. USO do composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento adequado para tratamentos com ação anti-plaquetárias, anti-neutrófilas, anti-vasoespásticas, vasodilatadoras, natriuréticas e diuréticas, assim como potencializadora dos efeitos do fator relaxante derivado de endotélio (EDRF), nitrovasodilatadores, fator natriurético atrial (ANF), peptídeo natriurético do cérebro (BNP), peptídeos natriuréticos tipo C (CNP) e agentes relaxantes dependentes de endotélio, como bradicinina, acetilcolina e 5-HT₁.

22. USO do composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento adequado para tratamentos incluindo angina estável, instável e variável, hipertensão, hipertensão pulmonar, falha cardíaca congestiva, falha renal, aterosclerose, estados doentios de desobstrução reduzida dos vasos sanguíneos, doença vascular periférica, distúrbios vasculares, como a doença de Raynaud, disfunção erétil, disfunção sexual, doenças inflamatórias, ataque cardíaco, bronquite, asma crônica, asma alérgica, rinite alérgica, glaucoma e doenças caracterizadas por distúrbios de motilidade intestinal.

Figura 1

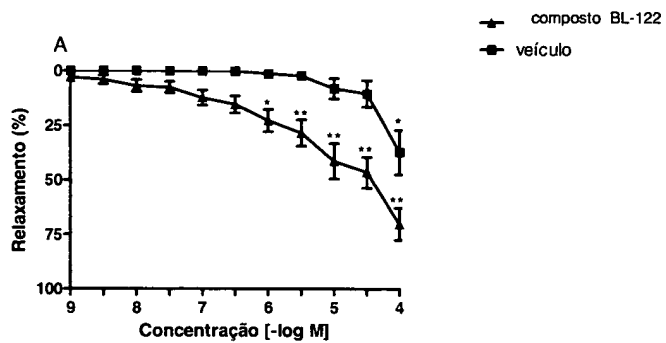


Figura 2

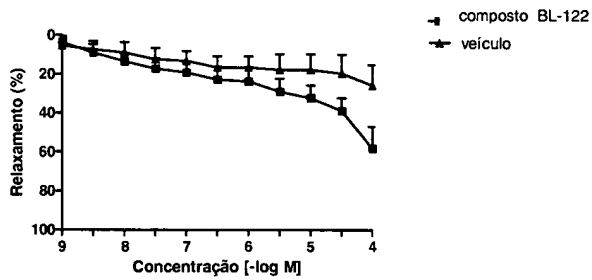
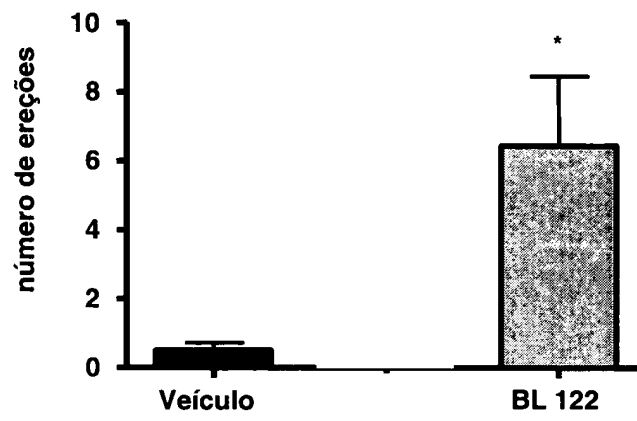


Figura 3



P10903803-5

Resumo

**"COMPOSTO, ISÔMERO DO COMPOSTO, PROCESSO DE SUA PREPARAÇÃO,
COMPOSTO INTERMEDIÁRIO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MEDICAMENTO,
USO DOS COMPOSTOS E MÉTODO DE TRATAMENTO"**

5

A presente invenção se refere a uma série de derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, suas misturas, seus sais farmacologicamente aceitáveis, seus enantiômeros, as composições farmacêuticas que os contêm, aos processos de
10 preparação, ao uso no tratamento profilático e/ou curativo para disfunção sexual. Mais especificamente, a invenção trata dos derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-
15 metilpiperazina-2,5-diona.