

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

(21) PI0609177-6 A2



(22) Data de Depósito: 27/02/2006
(43) Data da Publicação: 23/02/2010
(RPI 2042)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/122 (2010.01)
A61P 25/16 (2010.01)

(54) Título: **USO DE UM COMPOSTO, KIT, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 28/02/2005 GB 0504103.3

(73) Titular(es): SYNGENTA LIMITED

(72) Inventor(es): John Ernest Doe, Kim Zachary Travis, Nicholas Crispinian Sturgess

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006000684 de 27/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/090177 de 31/08/2006

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO, KIT, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se, entre outros, ao uso de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)- 1 ,3-cicloexanodiona (composto 2), no tratamento de uma doença neurodegenerativa, tal como mal de Parkinson. A invenção também se refere ao uso do composto representado como composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa, tal como mal de Parkinson.



PI0609177-6

1

“USO DE UM COMPOSTO, KIT, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAR E/OU PREVENIR UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA”

5 A presente invenção refere-se, entre outros, ao uso de um inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD) no tratamento de doença neurodegenerativa. Mais especificamente, a invenção refere-se ao uso de um inibidor da HPPD em uma quantidade que é eficaz para tratar mal de Parkinson. Em uma particular forma de realização, o inibidor da HPPD é 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (composto 2).

10 As doenças neurodegenerativas afetam milhões de pessoas mundialmente. Em particular, a mal de Parkinson está aumentando de prevalência devido ao crescente tempo de vida. A doença não é muito bem entendida, embora um aspecto chave seja a avaria oxidativa, resultando na perda dos neurônios dopaminérgicos da região de *substância negra* do 15 cérebro e consequentes reduções da dopamina estriatal. Uma vez os níveis de dopamina estriatal tenham sido exauridos em aproximadamente 80%, os sintomas da mal de Parkinson tornam-se evidentes. Tais sintomas aumentam de severidade à medida que mais neurônios são perdidos. Há numerosas publicações que fornecem um avaliação da doença. Publicações mais recentes 20 fornecem uma avaliação de tratamentos de pacientes sofrendo de mal de Parkinson.

25 Virtualmente, todo tratamento sintomático da doença envolve aumentar o suprimento de dopamina ao cérebro ou por administração sistêmica de agonistas da dopamina. A dopamina não pode ela própria atravessar a barreira hematoencefálica (BBB) e o medicamento dominante usado é levodopa, o precursor imediato da dopamina, que pode prontamente atravessar a BBB. O tratamento com levodopa tem que ser suplementado com outros medicamentos (p. ex., carbidopa) que inibam o metabolismo da levodopa em outras partes do corpo – isto reduz os efeitos colaterais adversos

e aumenta e prolonga e estende a concentração de levodopa no plasma. Formulações de lenta liberação de levodopa são também usadas, porém a cinética de levodopa permanece longe de ótima. Após alguns anos de terapia de levodopa, durante cujo tempo mais neurônios foram perdidos no paciente, 5 a eficácia de levodopa é reduzida (referido clinicamente como “desgaste”) e a margem terapêutica reduz ou desaparece. Os pacientes experimentam os sintomas Parkinsonianos antes de sua próxima dose ser devida (“ períodos de folga”), embora a dose não possa ser aumentada sem causar efeitos colaterais, principalmente discinesia. Acredita-se que estes efeitos colaterais sejam, em 10 uma extensão significativa, o resultado da rápida cinética de levodopa e do estímulo dopaminérgico pulsátil que esta causa. Os agonistas do receptor de dopamina são disponíveis na arte e mais estão sendo desenvolvidos, porém sua potência é limitada. Tais agonistas parecem ser de uso, principalmente, no estágios iniciais de tratamento ou como adjuntos do tratamento com levodopa. 15 Outras terapias adjuntas ao tratamento com levodopa são também usadas e mais estão sendo desenvolvidas.

As mais recentes pesquisas de tratamentos têm como objetivo identificar maneiras de detectar a doença antes de ela tornar-se sintomática e tratá-la com “neuroprotetores”. Se completamente eficazes, estes preveniriam 20 mais perda de neurônios e, assim, parariam a progressão da doença. Entretanto, a detecção pré-sintomática está provando ser extremamente difícil. Para pacientes que já tenham sintomas, qualquer tratamento com neuroprotetores suplementaria em vez de substituir medicamentos para tratamento dos sintomas. Além disso, no momento, os neuroprotetores até 25 agora somente resultam e, na melhor hipótese, um modesto retardar da progressão da doença, em vez de parar a doença.

Portanto, seria desejável que fosse fornecido um farmacêutico que produzisse uma elevação constante dos níveis de dopamina cerebral em pacientes com mal de Parkinson. Esta concepção é conhecida como

estimulação dopaminérgica contínua. Em seguida, o tratamento seria mais eficaz do que o levodopa sistêmico ou agonistas de dopamina e tal tratamento poderia manter sua eficácia por mais tempo, com menos efeitos colaterais.

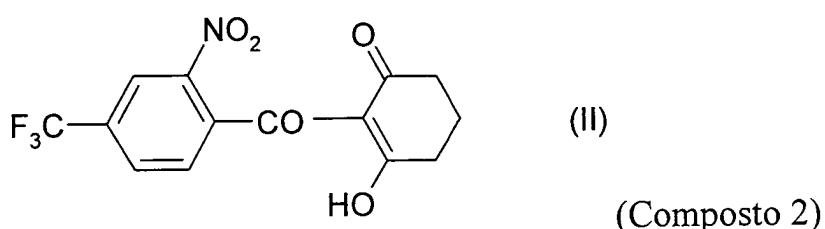
5 A presente invenção, portanto, procura fornecer, entre outros, um farmacêutico para uso no tratamento da mal de Parkinson, que supere e/ou melhore os problemas mencionados acima.

10 Portanto, a presente invenção fornece, entre outras coisas, composições e métodos para seu uso para inibir a 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase em animais, de modo que um aumento de levodopa e/ou da síntese da dopamina seja conseguido.

De acordo com a presente invenção, é provido o uso de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (composto 2) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa.

15 A presente invenção provê ainda o uso, como descrito acima, em que dita doença é mal de Parkinson.

20 Observamos que 2-(2-Nitro-4-Trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona pode existir em uma ou mais formas tautoméricas, uma das quais é mostrada na formula (II) (isto é, composto 2): e cujas formas são prontamente inter-convertíveis por tautomerismo de cetoenol.



Deve ser entendido que a invenção inclui o uso de 2-(2-Nitro-4-Trifluorometilbenzoil)-1,3-Cicloexanodiona em qualquer uma de tais formas tautoméricas ou uma mistura delas.

25 A 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona é ácida e prontamente forma sais com uma larga variedade de bases.

Sais particularmente adequados de 2-(2-Nitro-4-

Trifluorometilbenzoil)-1,3-Cicloexanodiona, adequados para uso como ingredientes ativos em composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, incluem, por exemplo, sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, metal alcalino (tal como potássio ou sódio), metal alcalino terroso (tal como cálcio ou magnésio) e sais de amônio e sais com bases orgânicas fornecendo cátions fisiologicamente aceitáveis (tais como sais com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina e morfolina).

A 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona pode ser obtida por procedimentos convencionais de química orgânica já conhecidos para a produção de materiais estruturalmente análogos.

Assim, por exemplo, a 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona pode ser convenientemente obtida por reação de cloreto de 2-nitro-4-trifluorometilbenzoila com cicloexano-1,3-diona, na presença de cianidrina acetona e uma base adequada, tal como trietilamina.

O cloreto de 2-nitro-4-trifluorometilbenzoila pode ele próprio ser obtido do correspondente ácido benzóico, por exemplo, por reação com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila, como é descrito em *Reagents for Organic Synthesis*, (J Wiley e Sons, 1967; editores: Fieser L. F. e Fieser M.; Vol. 1, pp. 767 - 769) e é geralmente usado sem especial purificação.

Similarmente, ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzóico pode ser obtido, por exemplo, como descrito por Haupstein et al. in *J. Amer. Chem. Soc*, 1954, 76, 1051, ou por um dos métodos gerais bem conhecidos da pessoa hábil.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que o medicamento compreende o composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um outro composto que é também capaz de inibir a 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenase (HPPD) em um animal.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dito medicamento compreende um agonista da dopamina.

A presente invenção ainda provê o uso como descrito acima, em que dito medicamento compreende levodopa e um inibidor da descarboxilase.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido um kit 5 compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista da dopamina e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção, é fornecido um kit 10 compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um meio para o seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é fornecido um kit 15 compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da descarboxilase e um meio para o seu suprimento a um animal.

Em ainda outro aspecto da invenção, é fornecido um kit 20 compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da catecol-O-metil transferase e um meio para seu suprimento a um animal.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um kit 25 compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda outro aspecto da invenção é provido um kit

compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um outro composto que também é capaz de inibir HPPD em um animal e um meio para o seu suprimento a um animal.

5 Em ainda outro aspecto da invenção é provido um kit compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um outro composto que também é capaz de inibir HPPD em um animal opcionalmente junto com diluente ou veículo 10 farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista da dopamina, 15 opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma 20 quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma 25 quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da descarboxilase, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente

eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da catecol-O-metil transferase, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

5 Em um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

10 Em ainda um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da descarboxilase, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15 Em ainda um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um neuroprotetor, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

20 Em um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um antagonista do receptor da adenosina (A_{2a}), opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

25 Em ainda um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente

eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de istradefilina, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

5 A invenção ainda fornece uma composição farmacêutica como descrita acima, que é em uma forma adequada para administração oral ou parenteral.

10 Em uma forma de realização particular, dita composição farmacêutica é em forma palatável, adequada para administração oral, selecionada do grupo consistindo de tabletes; pastilhas; cápsulas duras; suspensões aquosas; suspensões aquosas; suspensões oleosas; emulsões; pós dispersáveis; grânulos dispersáveis; xaropes e elixires.

15 Em uma outra forma de realização, dita composição farmacêutica é destinada para uso oral e é na forma de cápsulas de gelatina dura ou mole.

20 Em ainda outra forma de realização, dita composição farmacêutica é em uma forma adequada para administração parenteral.

25 Em ainda um outro aspecto da invenção, é provido um método de tratar e/ou prevenir uma doença neurodegenerativa, compreendendo administrar a um animal uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto 2 ou uma composição como descrito acima.

A invenção fornece ainda um método como descrito acima, em que dita doença é tratada.

30 A invenção ainda provê um método como descrito acima, em que dito animal é um ser humano.

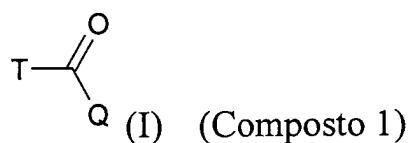
35 A invenção ainda provê um método como descrito acima, em que dita doença neurodegenerativa é mal de Parkinson.

Em um outro aspecto da invenção é provido o uso de um composto capaz de inibir 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD) em um animal na fabricação de um medicamento pra uso no tratamento e/ou

prevenção de uma doença neurodegenerativa.

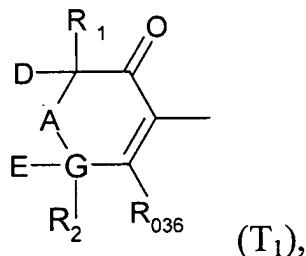
Em um outro aspecto da invenção, é provido o uso de um composto precursor na fabricação de um medicamento para uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença neurodegenerativa. Em uma forma de realização particular, dita doença é mal de Parkinson.

Os inibidores de HPPD que são aplicáveis à presente invenção incluem compostos de fórmula I (o termo fórmula I pode ser intercambiado com composto 1):



em que:

10 T é T_1



em que:

G é C ou N, em que, quando G for N, então somente um de E e R_2 estão presentes;

D é hidrogênio ou R_3 ;

15 E é hidrogênio ou R_4 ; ou

D é hidrogênio ou R_3 ;

E é hidrogênio ou R_4 ; ou

D e E juntos são $\text{C}_2\text{-C}_3$ alquíleno, que podem ser mono ou poli-substituídos por R_6 ;

20 A é $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquíleno, que pode ser mono ou poli-substituído por R_5 ; ou A pode adicionalmente ser carbonila, oxigênio ou $-\text{N}-\text{R}_7-$, quando D e E forem outros que não $\text{C}_2\text{-C}_3$ alquíleno;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 são, cada um independentemente dos

outros, hidrogênio, C₁-C₄alquila, fenila, C₁-C₄alcóxi, halogênio, hidróxi, ciano, hidroxicarbonila ou C₁-C₄alcoxicarbonila;

ou R₂ e R₄ juntos formam uma cadeia C₂-C₄alquileno, que pode ser interrompida por oxigênio e/ou carbonila e/ou enxofre, com a condição de que os átomos de oxigênio e enxofre sejam separados por pelo menos um grupo metileno;

R₇ é C₁-C₄alquila, alcoxicarbonila ou C₁-C₄alquilcarbonila;

R₀₃₆ é hidróxi, O⁻M⁺, em que M⁺ é um cátion de metal alcalino ou um cátion de amônio, halogênio, C₁-C₁₂alquilsulfonilóxi, amino, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₁₂alquilsulfinila, C₁-C₁₂alquilsulfonila, C₁-C₁₂haloalquiltio, C₁-C₁₂haloalquilsulfinila, C₁-C₁₂haloalquilsulfonila, C₁-C₁₂alcóxi-C₁-6alquiltio, C₁-6alcóxi-C₁-6alquilsulfinila, C₁-6alcóxi-Ci- C₆alquilsulfonila, C₃-C₁₂alqueniltio, C₃-C₁₂alquenilsulfinila, C₃-C₁₂alquenilsulfonila, C₃-C₁₂alquiniltio, C₃-C₁₂alquinilsulfinila, C₃-C₁₂alquinilsulfonila, C₁-C₄alcoxicarbonil-C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alcoxicarbonil-C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alcoxicarbonil-C₁-C₄alquilsulfonila, (C₁-C₄alcóxi)₂P(O)O, C₁-C₄alquil-(C₁-C₄alcóxi)P(O)O, H(C₁-C₄alcóxi)P(O)O, R₀₃₇R₀₃₈N, R₀₃₉R₀₄₀NNH, R₀₄₁R₀₄₂NC(O)O-, R₀₄₃R₀₄₄NC(O)NH-, C₁-C₁₈alquilcarbonilóxi, C₂-C₁₈alquenilcarbonilóxi, C₂-C₁₈alquinilcarbonilóxi, C₆cicloalquilcarbonilóxi, C₁-C₁₂alcoxicarbonilóxi, C₁-C₁₂-alquiltiocarbonilóxi ou C₁-C₁₂alquiltiocarbamoila, em que os grupos alquila, alquenila e alquinila podem ser substituídos por halogênio, C₁-6 alcóxi, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆alquilsulfinila, C₁-C₆alquilsulfonila ou por ciano; ou

R₀₃₆ é fenóxi, feniltio, fenilsulfinila, fenilsulfonila, fenilsulfonilamino, fenilsulfonilóxi, benzoilóxi ou benzoil-C₁C₆alcóxi, em que os grupos fenila podem, por sua vez, ser substituídos uma ou mais vezes por halogênio, nitro, ciano, C₁-C₄alquila, C₁-C₄haloalquila, C₁-C₄alcóxi e/ou C₁-C₄ haloalcóxi,

ou R₀₃₆ é um grupo Het₀₇-tio, Het₀₈-sulfinila, Het₀₉-sulfonila,

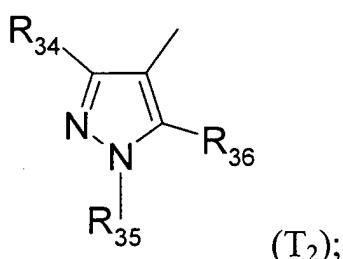
Het₀₁₀-(CO)O ou Het₀₁₁-N(R₀₄₇); em que

Het₀₇, Het₀₈, Het₀₉, Het₀₁₀ e Het₀₁₁ são, cada um independentemente dos outros, um sistema de anéis bicíclicos monocíclicos ou anelados de cinco a dez membros, que pode ser aromático ou parcialmente saturado e pode conter de 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre e cada sistema de anéis pode conter não mais do que dois átomos de oxigênio e não mais do que dois átomos de enxofre e o próprio sistema de anéis pode ser substituído por C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, C_{1-C₆}alquiltio, C_{1-C₆}alquilsulfinila, C_{1-C₆}alquilsulfonila, di(C_{1-C₄}alquil)aminosulfonila, di(C_{1-C₄}alquil)amino, halogênio, ciano, nitro ou por fenila, e os substituintes do átomo de nitrogênio do anel heterocíclico são outros que não halogênio;

R₀₃₇, R₀₃₈, R₀₃₉, R₀₄₀, R₀₄₁, R₀₄₂, R₀₄₃, R₀₄₄ e R₀₄₇ são, cada um independentemente dos outros, hidrogênio ou C_{1-C₆}alquila; ou

R₀₃₇ e R₀₃₈ juntos ou R₀₃₉ e R₀₄₀ juntos ou R₀₄₁ e R₀₄₂ juntos ou R₀₄₃ e R₀₄₄ juntos são pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino, que podem ser mono ou poli-substituídos pelos grupos metila; ou

T é T₂



em que

R₃₄ é hidrogênio, C_{1-C₄}alquila, C_{1-C₄}haloalquila, C_{3-C₆}cicloalquila, C_{2-C₄}alquenila, C_{2-C₄}alquinila ou benzila, sendo possível para o grupo fenila ser substituído uma ou mais vezes por C_{1-C₆}alquila, C_{1-C₆}haloalquila, C_{1-C₆}alcóxi, C_{1-C₆}haloalcóxi, halogênio, ciano, hidróxi e/ou nitro;

R₃₅ é hidrogênio, C_{1-C₄}alquila, C_{1-C₄}haloalquila, C_{3-C₆}

C_6 cicloalquila, C_3 - C_4 alquenila, C_3 - C_4 alquinila ou benzila, sendo possível para o grupo fenila ser substituído uma ou mais vezes por C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, halogênio, ciano, hidróxi e/ou nitro;

5 R_{36} é hidróxi, $O.M_+$, em que M^+ é um cátion de metal alcalino ou cátion amônio, halogênio, C_1 - C_{12} alquilsulfonilóxi, amino, C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_{12} alquilsulfinila, C_1 - C_{12} alquilsulfonila, C_1 - C_{12} haloalquiltio, C_1 - C_{12} haloalquilsulfinila, C_1 - C_{12} haloalquilsulfonila, C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alquilsulfinila, C_3 - C_{12} alqueniltio, C_3 - C_{12} alquenilsulfinila, C_3 - C_{12} alquenilsulfonila, C_3 - C_{12} alquiniltio, C_3 - C_{12} alquinilsulfinila, C_3 - C_{12} alquinil sulfonila, C_1 - C_4 alcoxycarbonil- C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_4 alcoxycarbonil- C_1 - C_4 alquilsulfinila, C_1 - C_4 alcoxycarbonil- C_1 - C_4 alquilsulfonila, $(C_1$ - C_4 alcóxi) $_2$ P(O)O, C_1 - C_4 alquil-(C_1 - C_4 alcóxi) P(O)O, $H(C_1$ - C_4 alcóxi)P(O)O, $R_{37}R_{38}N$, $R_{39}R_{40}NNH$, $15 R_{41}R_{42}NC(O)O$ -, $R_{43}R_{44}NC(O)NH$ -, C_1 - C_{18} alquilcarbonilóxi, C_2 - C_{18} alquenilcarbonilóxi, C_2 - C_{18} alquinilcarbonilóxi, C_3 - C_6 cicloalquil carbonilóxi, C_1 - C_{12} alcoxycarbonilóxi, C_1 - C_{12} alquiltiocarbonilóxi ou C_1 - C_{12} alquiltio carbamoíla, em que a alquila, alquenila e grupos alquinila podem ser substituídos por halogênio, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 alquilsulfinila, C_1 - C_6 alquilsulfonila ou por ciano; ou

20 R_{36} é fenóxi, feniltio, fenilsulfinila, fenilsulfonila, fenilsulfonilamino, fenil sulfonilóxi, benzoilóxi ou benzoil- C_1 - C_6 alcóxi, sendo possível para os grupos fenila por sua vez serem substituídos uma ou mais vezes por halogênio, nitro, ciano, C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 haloalquila, C_1 - C_4 alcóxi e/ou C_1 - C_4 haloalcóxi,

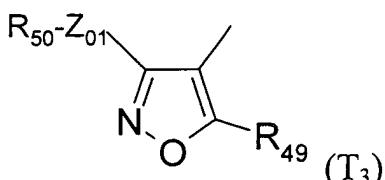
25 ou R_{36} é um grupo Het_7 -tio, Het_8 -sulfinila, Het_9 -sulfonila, Het_{10} -(CO)O ou Het_{11} -N(R_{47}); em que

Het_7 , Het_8 , Het_9 , Het_{10} e Het_{11} cada um, independentemente dos outros, um sistema de anéis monocíclico ou bicíclico anelado, de cinco a

dez membros que pode ser aromático ou parcialmente saturado e pode conter de 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, e cada sistema de anéis pode conter não mais do que dois átomos de oxigênio e não mais do que dois átomos de enxofre, e o próprio sistema de anéis pode ser substituído por C₁-C₆alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆haloalcóxi, 5 C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆alquilsulfinila, C₁-C₆alquilsulfonila, di(C₁-C₄ alquil)aminosulfonila, di(C₁-C₄alquil)amino, halogênio, ciano, nitro ou por fenila, e os substituintes do átomo de nitrogênio do anel heterocíclico são outros que não halogênio;

10 R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄ e R₄₇ cada um, independentemente dos outros, hidrogênio ou C₁-C₆alquila; ou R₃₇ e R₃₈ juntos ou R₃₉ e R₄₀ juntos ou R₄₁ e R₄₂ juntos ou R₄₃ e R₄₄ juntos são pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino, que podem ser mono ou poli-substituídos por grupos metila;

15 ou T é T₃



em que

R₄₉ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄haloalquila, C₃-C₆cicloalquil ou halo-substituída C₃-C₆cicloalquila;

Z₀₁ é uma ligação química, S, SO ou SO₂; ou -CO₂-

20 R₅₀ é hidrogênio ou C₁-C₃alquíleno que podem ser substituídos pelos seguintes substituintes: halogênio, hidróxi, C₁-C₆alcóxi, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alcóxi, (3-oxetanil)-óxi, C₁-C₆alquil-substituído (3-oxetanil)-óxi, benziltio, benzilsulfinila, benzilsulfonila, fenila, fenóxi, feniltio, 25 fenilsulfinila ou fenilsulfonila, sendo possível para os grupos contendo fenila e benzila por sua vez serem substituídos por uma ou mais grupos C₁-

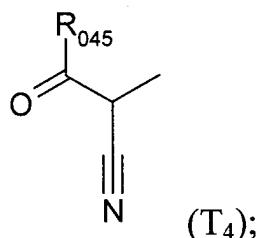
C₆alquila, C₁-C₆haloalquila, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆haloalcóxi, halogênio, ciano, hidróxi e/ou nitro;

ou R₅₀ é fenila, sendo possível para o grupo contendo fenila por sua vez ser substituído por uma ou mais C₁-C₆alquila, C₁-C₆haloalquila,

5 C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆haloalcóxi, halogênio, ciano, hidróxi e/ou grupos nitro,

ou R₅₀ é C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆alcóxi- ou C₃-C₆cicloalquila substituída por C₁-C₆alquil-, 3-oxetanila ou 3-oxetanila substituída por C₁-C₆alquil-;

ou T é T₄



10 em que

R₀₄₅ é C₁-C₆alquila, C₁-C₆haloalquila, C₃-C₆cicloalquil ou halo-substituído C₃-C₆cicloalquila;

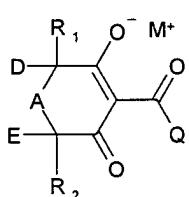
e seus sais isômeros e enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis.

15 Os compostos de fórmula I também incluem os sais que tais compostos são capazes de formar com aminas, metal alcalino e bases de metal alcalino terroso ou bases de amônio quaternário. Entre os hidróxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso como formadores de sal, menção especial deve ser feita dos hidróxidos de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, 20 porém especialmente os hidróxidos de sódio e potássio.

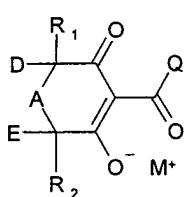
Exemplos de aminas adequadas para formação de sal de amônio incluem amônia bem como primárias, secundárias e terciárias C₁-C₁₈alquilaminas, C₁-C₄hidroxialquilaminas e C₂-C₄ alcoxialquilaminas, por exemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, os quatro 25 isômeros de butilamina, n-amilamina, isoamilamina, hexilamina, heptilamina,

octil amina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, hepta decilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilexilamina, metilnonil amina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etileptilamina, etiloctilamina, hexileptilamina, hexiloctilamina, 5 dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, di-n-amilamina, diisoamilamina, diexil amina, dieptilamina, dioctilamina, etanolamina, n-propanolamina, isopropanolamina, N,N-dietanolamina, N-etilpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, n-butenil-2-amina, n-pentenil-2-amina, 2,3-dimetilbutenil-2-amina, dibutenil-2-amina, 10 n-hexenil -2-amina, propilenediamina, trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, triisopropilamina, tri-n-butilamina, triisobutilamina, tri-sec-butilamina, tri-n-amilamina, metoxietilamina e etoxietilamina; aminas heterocíclicas, por exemplo piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina e azepina; arilaminas primárias, 15 por exemplo anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, o-, m- e p-toluidinas, fenileno diaminas, benzidinas, naftilaminas e o-, m- e p-cloroanilinas; porém especialmente trietil amina, isopropilamina e diisopropilamina.

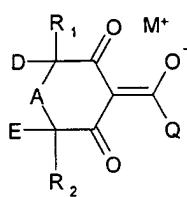
Por causa dos compostos de fórmula I em que T e T_1 são preferivelmente em formas enolisadas de fórmulas Ia, Ib, Ic e Id, em que M é 20 hidrogênio ou íon metálico ou um íon amônio.



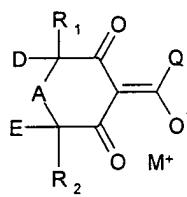
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

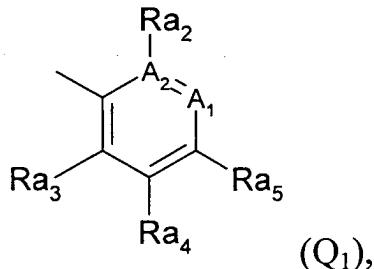
Uma vez que os compostos de fórmula I podem também conter átomos de carbono assimétricos, por exemplo, no caso do átomo de carbono contendo R₁, D e A, todas as formas estereoisoméricas são também incluídas.

qualquer desejada estrutura, desde que os compostos de Fórmula I retenham sua ação como inibidores HPPD em animais. Tais testes destes compostos podem ser realizados de acordo com os métodos experimentais aqui descritos.

5 Q é preferivelmente um grupo fenila, piridila ou heteroarila mono ou poli-substituído, especialmente derivados de 2-benzoíla, 2-isonicotinoíla e 2-nicotinoíla, o padrão de substituição desses grupos sendo livremente selecionáveis, desde que os compostos de fórmula I retenham sua ação como inibidores de HPPD em animais.

10 Em uma forma de realização particular, ditos inibidores de HPPD são compostos de fórmula I em que

Q é Q_1



em que

15 A_1 ou A_2 são independentemente selecionados de metina, $C(Ra_1)$ ou $N(O)_p$; (em que preferivelmente pelo menos um de A_1 ou A_2 é metina

p é 0 ou 1;

20 Ra_1 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_3-C_6 alquenilóxi, C_3-C_6 haloalquenil óxi, C_3-C_6 alquinilóxi, C_1-C_4 alquilcarbonilóxi, C_1-C_4 alquilsulfonilóxi, tosilóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfina, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 alquilamino, di- C_1-C_4 alquilamino, C_1-C_4 alcoxi carbonila, C_1-C_4 haloalquila, formila, ciano, halogênio, fenila ou fenóxi; sendo possível para fenila por sua vez ser substituída por C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_3 haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro;

25 ou Ra_1 é um sistema de anéis monocíclico de três a dez

membros ou, juntos com Ra_2 ou Ra_5 , sistema de anéis anelados mono ou bicíclicos, que podem ser interrompidos por oxigênio, enxofre, SO , SO_2 , NRa_6 , carbonila e/ou por $=NORa_7$, o sistema de anéis, a menos que seja anelado, sendo ligado ao átomo de carbono do substituinte A_1 diretamente ou por meio de um grupo C_1 - C_4 alquíleno, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2O-$, $-CH_2N(C_1-C_4\text{alquil})-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SO-$ ou $-CH_2SO_2-$, e o sistema de anéis pode conter não mais do que dois átomos de oxigênio e não mais do que dois átomos de enxofre, e o sistema de anéis pode ele próprio ser mono-, di- ou tri-substituído por C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_2 - C_6 haloalquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_3 - C_6 alquenilóxi, C_3 - C_6 alquinilóxi, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 haloalquiltio, C_3 - C_6 alqueniltio, C_3 - C_6 haloalqueniltio, C_3 - C_6 alquiniltio, C_1 - C_4 alquilcarbonil- C_1 - C_2 alquiltio, C_1 - C_4 alcoxcarbonil- C_1 - C_2 alquiltio, ciano- C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_6 alquilsulfonila, C_1 - C_6 haloalquil sulfonila, C_1 - C_6 alquilsulfonila, C_1 - C_6 haloalquilsulfonila, amino sulfonila, C_1 - C_2 alquil aminosulfonila, di(C_1 - C_2 alquil)aminosulfonila, di(C_1 - C_4 alquil)amino, halogênio, ciano, nitro, fenila e/ou benzil tio, sendo possível para fenila e benziltio por sua vez serem substituídos no anel fenila por C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 haloalquila, C_1 - C_3 alcóxi, C_1 - C_3 haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, e os substituintes do átomo de nitrogênio do anel heterocíclico são que não halogênio;

ou Ra_1 é o grupo $-X_5-X_7$ ou o grupo $-X_6-X_5-X_7$; em que

X_6 é uma cadeia C_1 - C_6 alquíleno, C_3 - C_6 alqueníleno ou C_3 - C_6 alquiníleno que pode ser mono ou poli-substituída por halogênio e/ou por X_8 , as ligações insaturadas da cadeia não sendo ligadas diretamente ao substituinte X_5 ;

X_8 é hidróxi, C_1 - C_6 alcóxi, C_3 - C_6 cicloalquilóxi, C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alcóxi ou C_1 - C_2 alquilsulfonilóxi;

X_5 é oxigênio, $-O(CO)-$, $-(CO)O-$, $-O(CO)O-$, $-N(C_1-C_4\text{alquil})-$

O-, -O-N(C₁-C₄alquil)-, tio, sulfinila, sulfonila, -SO₂N(C₁-C₄alquil)-, -N(C₁-C₄alcóxi)SO₂-, -N(C₁-C₄alquil)SO₂-, -N(C₁-C₂alcóxi-C₁-C₂alquil)SO₂- ou -N(C₁-C₄alquil)-;

Ra₆ é hidrogênio, C₁-C₄alquila, C₁-C₄alquiltio-C₁-C₄carbonila, C₁-C₄alquilsulfinil-C₁-C₄carbonila, C₁-C₄alquilsulfonil-C₁-C₄carbonila, C₁-C₄alcoxicarbonila, C₁-C₄alquilcarbonila, fenilcarbonila ou fenila, sendo possível para o grupo fenila, por sua vez, ser substituído por C₁-C₄alquila, C₁-C₄haloalquila, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquilcarbonila, C₁-C₄alcoxicarbonila, C₁-C₄alquilamino, di-C₁-C₄alquilamino, C₁-C₄alquil-S-, C₁-C₄alquil-SO-, C₁-C₄alquil-SO₂, C₁-C₄alquil-S(O)₂O, C₁-C₄haloalquil-S-, C₁-C₄haloalquil-SO, C₁-C₄haloalquil-SO₂, C₁-C₄halo alquil-S(O)₂O, C₁-C₄alquil-S(O)₂NH, C₁-C₄alquil-S(O)₂N(C₁-C₄alquil), halogênio, nitro ou por ciano;

Ra₇ é C₁-C₄alquila;

Ra₂ é hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₁-C₆haloalquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆haloalquenila, vinila substituída por C₁-C₂alcoxicarbonila ou por fenila, C₂-C₆alquinila, C₂-C₆haloalquinila, etinila substituído por trimetilsilila, hidróxi, C₁-C₂alcóxi, C₁-C₂alcoxicarbonila ou por fenila, C₃-C₆alenila, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆cicloalquila halo-substituída, C₁-C₆alcóxi, C₃-C₆alquenilóxi, C₃-C₆alquinilóxi, C₁-C₆haloalcóxi, C₃-C₆haloalquenilóxi, ciano-C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄ alquiltio-C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄alquilsulfinil-C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄alquilsulfonil-C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄alcoxicarbonil-C₁-C₄alcóxi, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆alquilsulfinila, C₁-C₆alquilsulfonila, C₁-C₆ halo alquiltio, C₁-C₆haloalquilsulfinila, C₁-C₆haloalquilsulfonila, C₁-C₄alcoxicarbonil-C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄alcoxicarbonil-C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alcoxicarbonil-C₁-C₄alquilsulfonila, benzil-S-, benzil-SO-, benzil-SO₂-, C₁-C₆alquilamino, di-C₂-C₆alquilamino, C₁-C₆alquilamino sulfonila, di(C₁-C₆alquilamino)sulfonila, benzilóxi, benzila, fenila, fenóxi, feniltio, fenilsulfinila ou fenilsulfonila,

sendo possível para o grupo contendo fenila, por sua vez, ser substituído por C₁-C₃alquila, C₁-C₃haloalquila, C₁-C₃alcóxi, C₁-C₃haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro,

ou Ra₂ é OS-C₁-C₄alquila, OSO-C₁-C₄alquila, OSO₂-C₁-C₄alquila, OS-C₁-C₄haloalquila, OSO-C₁-C₄haloalquila, OSO₂-C₁-C₄haloalquila, N(C₁-C₄alquil)-S-C₁-C₄alquila, N(C₁-C₄alquil)-SO-C₁-C₄alquila, N(C₁-C₄alquil)-SO₂-C₁-C₄alquila, ciano, carbamoíla, C₁-C₄alcoxcarbonila, formila, halogênio, rodano, amino, hidróxi-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alquil-S-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alquil-SO-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alquil-SO₂-C₁-C₄alquila, ciano-C₁-C₄alquila, C₁-C₆alquil carbonilóxi-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alcoxcarbonil-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alcoxcarbonilóxi-C₁-C₄alquila, C₁-C₄rodano-C₁-C₄alquila, benzoilóxi-C₁-C₄alquila, C₂-C₆oxiranila, C₁-C₄alquilamino-C₁-C₄alquila, di(C₁-C₄alquil)amino-C₁-C₄alquila, C₁-C₁₂alquiltiocarbonil-C₁-C₄alquila ou formil-C₁-C₄alquila,

ou Ra₂ é um sistema de anéis monocíclico ou bicíclico anelado, de cinco a dez membros, que pode ser aromático ou parcialmente saturado e pode conter de 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anéis sendo ligado ao anel piridina por meio de um grupo C₁-C₄alquíleno, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂O-, -CH₂N(C₁-C₄alquil)-, -CH₂SO- ou -CH₂SO₂-, e cada sistema de anéis pode conter não mais do que dois átomos de oxigênio e não mais do que dois átomos de enxofre, e o próprio sistema de anéis pode ser mono-, di- ou tri-substituído por C₁-C₆alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₃-C₆alquenila, C₃-C₆haloalquenila, C₃-C₆alquinila, C₃-C₆haloalquinila, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆halo alcóxi, C₃-C₆alquenilóxi, C₃-C₆alquinilóxi, mercapto, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆haloalquiltio, C₃-C₆alqueniltio, C₃-C₆haloalqueniltio, C₃-C₆alquiniltio, C₂-C₅alcoxialquiltio, C₃-C₅ acetilalquiltio, C₃-C₆alcoxcarbonilalquiltio, C₂-C₄cianoalquiltio, C₁-C₆alquilsulfina, C₁-C₆ haloalquilsulfina, C₁-C₆alquilsulfonila, C₁-

C_6 haloalquilsulfonila, aminosulfonila, C_1 - C_2 alquilamino sulfonila, di(C_1 - C_2 alquil)aminosulfonila, di(C_1 - C_4 alquil)amino, halogênio, ciano, nitro, fenila e/ou por benziltio, sendo possível para fenila e benziltio por sua vez serem substituídos no anel fenila por C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 haloalquila, C_1 - C_3 alcóxi, C_1 - C_3 haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, e os substituintes do átomo de nitrogênio do anel heterocíclico são outros que não halogênio;

5 ou Ra_2 é o grupo $-X_1-X_3$ ou o grupo $-X_2-X_1-X_3$; em que X_2 é uma cadeia C_1 - C_6 alquíleno, C_3 - C_6 alqueníleno ou C_3 - C_6 alquiníleno que pode ser mono ou poli-substituída por halogênio ou por X_4 , 10 as ligações insaturadas da cadeia não sendo ligadas diretamente ao substituinte X_1 ;

X_4 é hidróxi, C_1 - C_6 alcóxi, C_3 - C_6 cicloalquilóxi, C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alcóxi ou C_1 - C_2 alquilsulfonilóxi:

15 X_1 é oxigênio, $-O(CO)-$, $-(CO)O-$, $-O(CO)O-$, $-N(C_1-C_4)alquil)-O-$, $-O-N(C_1-C_4)alquil)-$, tio, sulfinila, sulfonila, $-SO_2N(C_1-C_4)alquil)-$, $-N(C_1-C_4)alquil)SO_2-$, $-N(C_1-C_2)alcóxi-C_1-C_2)alquil)SO_2-$ ou $-N(C_1-C_4)alquil)-$;

20 X_3 e X_7 são, cada um independentemente do outro, um grupo C_1 - C_8 alquila, C_3 - C_6 alquenila ou C_3 - C_6 alquinila que é mono- ou poli-substituído pelos seguintes substituintes: halogênio, hidróxi, amino, formila, nitro, ciano, mercapto, carbamoíla, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alcoxicarbonila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_2 - C_6 haloalquinila, C_3 - C_6 cicloalquila, halo-substituído C_3 - C_6 cicloalquila, C_3 - C_6 alquenilóxi, C_3 - C_6 alquinilóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_3 - C_6 haloalquenilóxi, ciano- C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquiltio- C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquilsulfinil- C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquilsulfonil- C_1 - C_6 alcóxi, 25 C_1 - C_6 alcoxicarbonil- C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alcoxicarbonila, C_1 - C_6 alquilcarbonila, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 alquilsulfinila, C_1 - C_6 alquilsulfonila, C_1 - C_6 haloalquiltio, C_1 - C_6 haloalquilsulfinila, C_1 - C_6 haloalquilsulfonila, oxiraniila, que podem por sua vez ser substituídos por C_1 - C_6 alquila, (3-

oxetanil)-óxi, que podem por sua vez ser substituídos por C_1 - C_6 alquila, benziltio, benzilsulfinila, benzilsulfonila, C_1 - C_6 alquil amino, di(C_1 - C_6 alquil)amino, C_1 - C_4 alquil-S(O)₂O, C_1 - C_4 alquil-N(C_1 - C_4 alquil)SO₂⁻, rodano, fenila, fenóxi, feniltio, fenilsulfinila e/ou fenilsulfonila;

5 sendo possível para os grupos contendo fenil- ou benzil- por sua vez serem substituídos por uma ou mais C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, halogênio, ciano, hidróxi e/ou grupos nitro, ou

10 X_3 e X_7 são, cada um independentemente do outro, fenila que pode ser substituída uma ou mais vezes por C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, halogênio, ciano, hidróxi e/ou nitro; ou

X_3 e X_7 são cada um independentemente do outro C_3 - C_6 cicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi- ou C_1 - C_6 alquil-substituído C_3 - C_6 cicloalquila, 3-oxetanila ou C_1 - C_6 alquil-substituído 3-oxetanila;

15 ou X_3 e X_7 são cada um independentemente do outro um sistema de anéis monocíclico ou bicíclico anelado, de cinco a dez membros, que pode ser aromático ou saturado ou parcialmente saturado e pode conter de 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o sistema de anéis sendo ligado ao substituinte X_1 ou X_5 diretamente ou por meio de um grupo C_1 - C_4 alquíleno, C_2 - C_4 alquenil- C_1 - C_4 alquíleno, C_2 - C_4 alquinil- C_1 - C_4 alquíleno, - $N(C_1$ - C_4 alquil)- C_1 - C_4 alquíleno, - $SO-C_1$ - C_4 alquíleno ou - SO_2-C_1 - C_4 alquíleno e cada sistema de anéis pode conter não mais do que dois átomos de oxigênio e não mais do que dois átomos de enxofre, e o sistema de anéis pode ele próprio ser mono-, di- ou tri-substituído por C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_2 - C_6 haloalquinila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_3 - C_6 alquenilóxi, C_3 - C_6 alquinilóxi, mercapto, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 haloalquiltio, C_3 - C_6 alqueniltio, C_3 - C_6 haloalqueniltio, C_3 - C_6 alquiniltio, C_3 - C_6 acetilalquiltio, C_3 - C_6 alcoxicarbonil alquiltio, C_2 - C_4 cianoalquiltio, C_1 - C_6 alquilsulfinila, C_1 - C_6 haloalquilsulfinila, C_1 - C_6 alquilsulfonila, C_1 -

25 C_6 alquilsulfonila, C_1 - C_6 haloalquilsulfonila, C_1 - C_6 alquilsulfonila, C_1 -

5 C_6 haloalquil sulfonila, aminosulfonila, C_1 - C_2 alquilaminosulfonila, di(C_1 - C_2 alquil) aminosulfonila, di(C_1 - C_4 alquil)amino, halogênio, ciano, nitro, fenila e/ou por benziltio, sendo possível para fenila e benziltio por sua vez serem substituídos no anel fenila por C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 halo alquila, C_1 - C_3 alcóxi, C_1 - C_3 haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, e os substituintes do átomo de nitrogênio do anel heterocíclico são outros que não halogênio;

10 Ra_3 é hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_2 - C_6 haloalquinila, C_3 - C_6 cicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 alquil sulfinila, C_1 - C_6 alquilsulfonila, C_1 - C_6 haloalquiltio, C_1 - C_6 haloalquilsulfinila, C_1 - C_6 haloalquilsulfonila, C_1 - C_6 alquilamino, di- C_2 - C_6 alquilamino, C_1 - C_6 alquilaminosulfonila, di- C_2 - C_6 alquilaminosulfonila, fenila, feniltio, fenilsulfinila, fenilsulfonila ou fenóxi, sendo possível para fenila por sua vez serem substituídos por C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 haloalquila, C_1 - C_3 alcóxi, C_1 - C_3 haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, ou Ra_3 é $-N(C_1$ - C_4 alquil)- S - C_1 - C_4 alquila, $-N(C_1$ - C_4 alquil)- SO - C_1 - C_4 alquila, $-N(C_1$ - C_4 alquil)- SO_2 - C_1 - C_4 alquila, ciano, halogênio, amino, C_1 - C_4 alcóxi- C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 alquil- S - C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 alquil- SO - C_1 - C_4 alquil ou C_1 - C_4 alquil- SO_2 - C_1 - C_4 alquila;

20 Ra_4 é hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, hidróxi, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_3 - C_6 alquenilóxi, C_3 - C_6 haloalquenilóxi, C_3 - C_6 alquinilóxi, C_1 - C_4 alquilcarbonilóxi, C_1 - C_4 alquilsulfonilóxi, tosilóxi, C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_4 alquilsulfinila, C_1 - C_4 alquilsulfonila, C_1 - C_4 alquilamino, di- C_1 - C_4 alquilamino, C_1 - C_4 alcoxicarbonila, C_1 - C_4 haloalquila, formila, ciano, halogênio, fenila ou fenóxi, sendo possível para fenila por sua vez serem substituídos por C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 haloalquila, C_1 - C_3 alcóxi, C_1 - C_3 haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro;

25 ou Ra_4 é um sistema de anéis monocíclicos de cinco a dez membros ou, com Ra_3 , sistema de anéis bicíclicos anelados que pode conter de 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o

sistema de anéis, a menos que seja anelado, sendo ligado ao anel contendo o substituinte A diretamente ou por meio de um grupo C₁-C₄alquíleno, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂O-, -CH₂N(C₁-C₄alquil)-, -CH₂S-, -CH₂SO- ou -CH₂SO₂-, O sistema de anéis podendo conter não mais do que dois átomos de oxigênio e não mais do que dois átomos de enxofre, e o sistema de anéis pode ele próprio ser mono-, di- ou tri-substituído por C₁-C₆alquila, C₁-C₆haloalquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆haloalquenila, C₂-C₆alquinila, C₂-C₆haloalquinila, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆haloalcóxi, C₃-C₆alquenil óxi, C₃-C₆alquinilóxi, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆haloalquiltio, C₃-C₆alqueniltio, C₃-C₆alquiniltio, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₂alquiltio, C₁-C₄alquilcarbonil-C₁-C₂alquiltio, C₁-C₄alcoxicarbonil-C₁-C₂alquiltio, ciano-C₁-C₄alquiltio, C₁-C₆alquilsulfinila, C₁-C₆haloalquilsulfinila, C₁-C₆haloalquilsulfonila, aminosulfonila, C₁-C₂alquilamino sulfonila, di(C₁-C₂alquil)aminosulfonila, di(C₁-C₄alquil)amino, halogênio, ciano, nitro, fenila e/ou por benziltio, sendo possível para fenila e benziltio por sua vez serem substituídos no anel fenila por C₁-C₃alquila, C₁-C₃haloalquila, C₁-C₃alcóxi, C₁-C₃haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, e os substituintes do átomo de nitrogênio do anel heterocíclico são outros que não halogênio;

R_{a5} é hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₁-C₆haloalquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆haloalquenila, C₂-C₆alquinila, C₂-C₆haloalquinila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆haloalcóxi, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆alquil sulfinila, C₁-C₆alquilsulfonila, C₁-C₆haloalquiltio, C₁-C₆haloalquilsulfinila, C₁-C₆haloalquilsulfonila, C₁-C₆alquilamino, di-C₂-C₆alquilamino, C₁-C₆alquilaminosulfonila, di-C₂-C₆alquilaminosulfonila, fenila, feniltio, fenilsulfinila, fenilsulfonila ou fenóxi, sendo possível para fenila por sua vez ser substituída por C₁-C₃alquila, C₁-C₃haloalquila, C₁-C₃alcóxi, C₁-C₃haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, ou

R_{a5} é -N(C₁-C₄alquil)-S-C₁-C₄alquila, -N(C₁-C₄alquil)-SO-C₁-C₄alquila, -N(C₁-C₄alquil)-SO₂-C₁-C₄alquila, ciano, halogênio, amino, C₁-

$C_4\text{alcóxi-C}_1\text{-C}_4\text{alquila}$, $C_1\text{-C}_4\text{alquil-S-C}_1\text{-C}_4\text{alquila}$, $C_1\text{-C}_4\text{alquil-SO-C}_1\text{-C}_4\text{alquil}$ ou $C_1\text{-C}_4\text{alquil-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{alquila}$, e sais/N-óxidos/isômeros/enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis daqueles compostos.

5 Os grupos alquila aparecendo nas definições de substituintes acima podem ser de cadeia reta ou ramificada e são, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila ou terc-butila. Os radicais alcóxi, alquenila e alquinila são derivados dos radicais alquila mencionados. Os grupos alquenila e alquinila podem ser mono ou poli-insaturados. Alcóxi é, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi ou terc-butóxi. Alcoxcarbonila é, por exemplo, metoxi carbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, n-butoxicarbonila, iso butoxicarbonila, sec-butoxicarbonila ou terc-butoxi carbonila; preferivelmente metoxicarbonila ou etoxicarbonil.

10 15 Halogênio é geralmente flúor, cloro, bromo ou iodo. O mesmo é também verdadeiro do halogênio em conjunto com outros significados, tais como haloalquila ou halofenila.

20 Os grupos haloalquila, tendo um comprimento de cadeia de 1 a 6 átomos de carbono são, por exemplo, fluoro metila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 1-fluoroetila, 2-fluoroetila, 2-cloroetila, 2-fluoroprop-2-ila, pentafluoroetila, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetila, 2,2,3,3-tetrafluoroetila e 2,2,2-tricloroetila, pentafluoro etila, heptafluoro-n-propila e perfluoro-n-hexila.

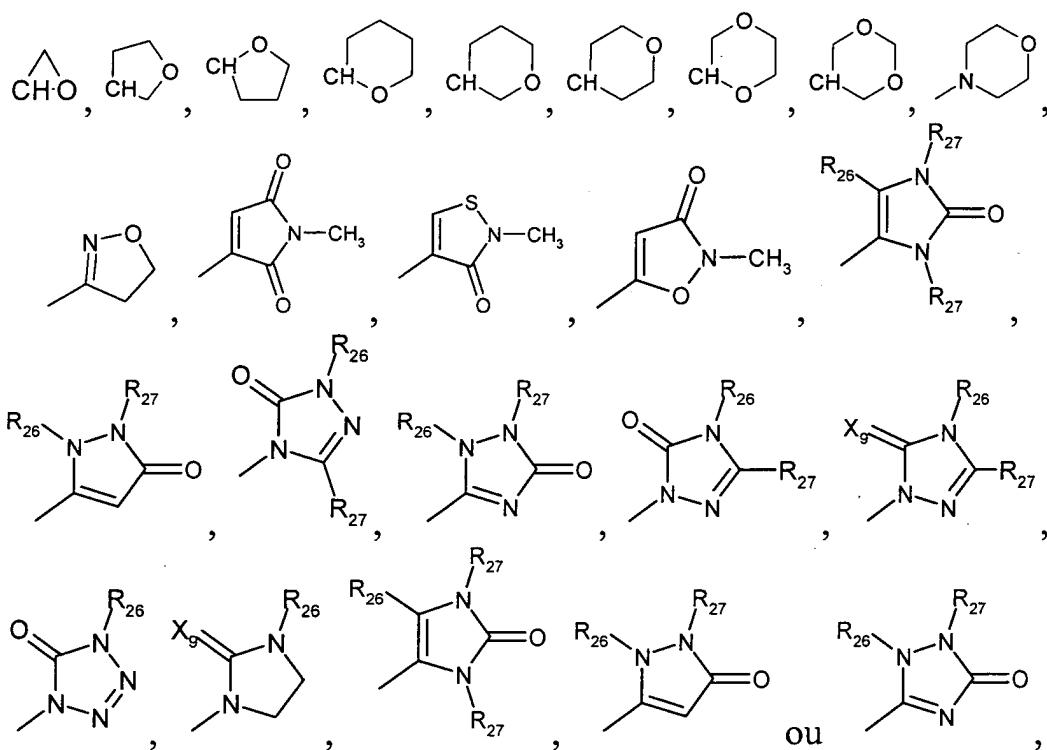
25 Os grupos alquenila e alquinila podem ser mono ou poliinsaturados, de modo que as cadeias de alquila, alquenila e alquinila, tendo uma ou mais duplas ou tripla ligações são também incluídos. Alquenila é, por exemplo, vinila, alila, isobuten-3-ila, $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-CH=CH-}$, $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ ou $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-}$. A alquinila preferida é, por exemplo, propargila, e uma alenila preferida é $\text{CH}_2=\text{C=CH}_2$.

Uma cadeia alquíleno pode também ser substituída por um ou mais grupos C_1 - C_3 alquila, especialmente por grupos metila. Tais cadeias de alquíleno e grupos alquíleno são preferivelmente não substituídos. O mesmo se aplica também a todos os grupos contendo C_3 - C_6 cicloalquila, C_3 - C_5 oxacicloalquila, C_3 - C_5 tia cicloalquila, C_3 - C_4 dioxa cicloalquila, C_3 - C_4 ditiacicloalquila ou C_3 - C_4 oxatiacicloalquila que ocorrem, por exemplo, também como parte dos sistemas de anéis heterocíclicos contendo oxigênio e enxofre dos radicais Ra_1 e Ra_2 .

Uma ponte C_1 - C_4 alquíleno, C_1 - C_4 alqueníleno ou C_2 - C_4 alquiníleno, que pode ser interrompida por oxigênio, $-N(C_1-C_4\text{alquil})$ -, enxofre, sulfinila e/ou sulfonila, ou em X_2 ou X_6 no sentido de uma cadeia de C_1 - C_6 alquíleno, C_3 - C_6 alqueníleno ou C_3 - C_6 alquiníleno, que podem ser mono ou poli-substituídas por halogênio e/ou por X_4 ou X_8 , e em que as ligações insaturadas da cadeia não são ligadas diretamente ao substituinte X_1 ou X_5 , são para ser entendidas como sendo, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(Cl)CH_2-$, $-CH_2CH(OCH_3)CH_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2OCH(CH_3)CH_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH_2CH_2-$, $-SCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2SO_2CH_2-$, $-CH_2SCH_2CH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2SO_2CH_2CH_2-$, $-CH_2SO_2NH-$, $-CH_2N(CH_3)SO_2CH_2CH_2-$, $-N(SO_2Me)CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)NH-$ ou $-CH_2NHC(O)CH_2-$. Uma cadeia C_2 - C_4 alqueníleno, que pode ser não interrompida ou interrompida por oxigênio, é desta maneira para ser entendida como sendo, por exemplo, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2CH_2-$ ou $-CH=CHCH_2OCH_2-$, e a cadeia de C_2 - C_4 alquiníleno, que pode ser não interrompida ou interrompida por oxigênio é para ser entendida como sendo, por exemplo, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$, $-C\equiv CCH_2O-$, $-C\equiv CCH_2OCH_2-$ ou $-OC\equiv CCH_2-$.

Um sistema de anéis mono ou bicíclico de três a dez membros Ra₁ ou Ra₂, que pode ser interrompido uma vez ou até três vezes, selecionado de oxigênio, enxofre, S(O), SO₂, N(Ra₆), carbonila e C(=NORa₇) e que é ligado ao átomo de carbono do substituinte A₁ ou ao grupo Q₁ ou Q₂ diretamente ou por meio de uma ponte C₁C₄alquíleno, C₁-C₄alqueníleno ou C₂-C₄alquiníleno, que pode ser interrompida por oxigênio, -N(C₁-C₄alquil)-, enxofre, sulfinila e/ou sulfonila, deve ser entendido como sendo, por exemplo, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 1-etil-1H-pirazol-3-ila, 1-propil-1H-pirazol-3-ila, 1H-pirazol-3-ila, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ila, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ila, 1H-pirazol-1-ila, 3-metil-1H-pirazol-1-ila, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ila, 3-isoxazolila, 5-metil-3-isoxazolila, 3-metil-5-isoxazolila, 5-isoxazolila, 1H-pirrol-2-ila, 1-metil-1H-pirrol-2-ila, 1H-pirrol-1-ila, 1-metil-1H-pirrol-3-ila, 2-furanila, 5-metil-2-furanila, 3-furanila, 5-metil-2-tienila, 2-tienila, 3-tienila, 1-metil-1H-imidazol-2-ila, 1H-imidazol-2-ila, 1-metil-1H-imidazol-4-ila, 1-metil-1H-imidazol-5-ila, 4-metil-2-oxazolila, 5-metil-2-oxazolila, 2-oxazolila, 2-metil-5-oxazolila, 2-metil-4-oxazolila, 4-metil-2-tiazolila, 5-metil-2-tiazolila, 2-tiazolila, 2-metil-5-tiazolila, 2-metil-4-tiazolila, 3-metil-4-isotiazolila, 3-metil-5-isotiazolila, 5-metil-3-isotiazolila, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ila, 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ila, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ila, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ila, 1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-ila, 3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ila, 5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ila, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-ila, 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ila, 4H-1,2,4-triazol-4-ila, 5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-ila, 1,2,3-oxadiazol-4-ila, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ila, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ila, 4-metil-3-furazanila, 3-furazanila, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-ila, 5-metil-1,2,3-tiadiazol-4-ila, 1,2,3-tiadiazol-4-ila, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila, 5-metil-1,2,3,4-tiadiazol-2-ila, 1-metil-1H-tetrazol-5-ila, 1H-tetrazol-5-ila, 5-metil-1H-tetrazol-1-ila, 2-metil-2H-tetrazol-5-ila, 2-etyl-2H-tetrazol-5-ila, 5-metil-2H-tetrazol-2-ila, 2H-tetrazol-2-ila, 2-piridinila, 6-metil-2-piridinila, 4-

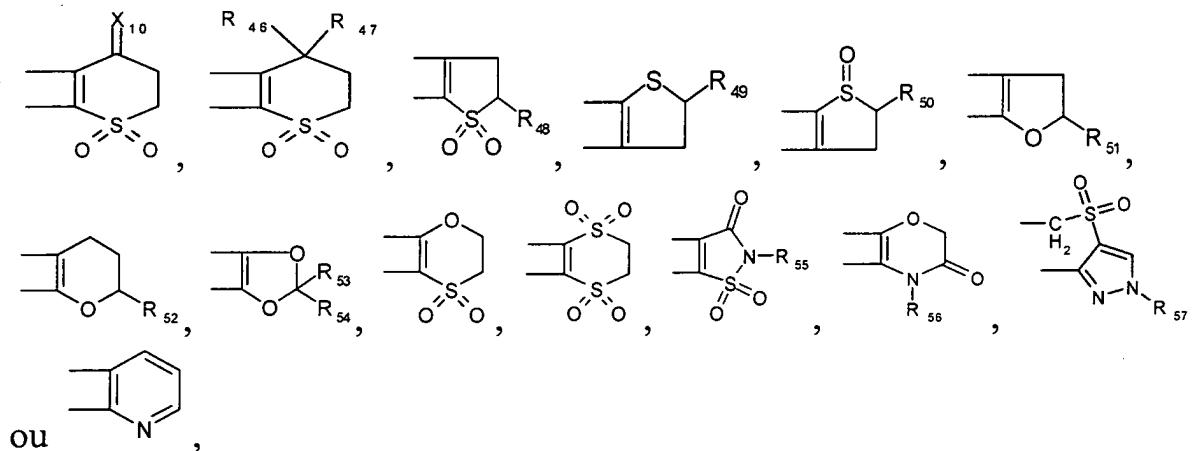
piridinila, 3-piridinila, 6-metil-3-piridazinila, 5-metil-3-piridazinila, 3-piridazinila, 4,6-dimetil-2-pirimidinila, 4-metil-2-pirimidinila, 2-pirimidinila, 2-metil-4-pirimidinila, 2-cloro-4-pirimidinila, 2,6-dimetil-4-pirimidinila, 4-pirimidinila, 2-metil-5-pirimidinila, 6-metil-2-pirazinila, 2-pirazinila, 4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-ila, 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ila, 1,3,5-triazin-2-ila, 4-metil-1,3,5-triazin-2-ila, 3-metil-1,2,4-triazin-5-ila, 3-metil-1,2,4-triazin-6-ila,



em que cada R_{26} é metila, cada R_{27} independentemente é hidrogênio, C₁-C₃alquila, C₁-C₃alcóxi, C₁-C₃alquistio ou trifluorometila, e X_9 é oxigênio ou enxofre.

Um outro sistema de anéis monocíclico ou bicíclico anelado (fundido-sobre), que é formado, por exemplo, por dois substituintes adjacentes R_{a1} e R_{a2} ou R_{a1} e R_{a5} e que não é interrompido ou é interrompido uma vez ou até três vezes, selecionado de oxigênio, enxofre, S(O), SO₂, -N(R_{a6})-, carbonila e C(=NOR_{a7}) e que pode ser adicionalmente substituído por um ou mais substituintes, pode ser adicionalmente substituído por um ou mais substituintes, é para ser entendido como sendo, por exemplo, um sistema

de anéis anelados, bidentados de fórmula



em que especialmente R_{46} é hidrogênio, halogênio, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 alcóxi ou C_1-C_4 alquiltio; R_{47} é hidrogênio, halogênio, C_1-C_4 alquila ou C_1-C_4 alcóxi; e $R_{50}, R_{51}, R_{52}, R_{53}, R_{54}, R_{55}, R_{56}, R_{57}$, 5 R_{58} e R_{59} são hidrogênio ou C_1-C_4 alquila; e X_{10} é oxigênio ou NOR_{59} .

Numerosos inibidores de HPPD fórmula I são descritos na arte.

Em uma forma de realização particular da invenção, o inibidor de HPPD compreende o composto de Fórmula I em que:

10 T é T_1 ;
R₁ e R₂ são hidrogênio;
A é C₁-C₂alquíleno;
D e E juntos são C₂-C₃alquíleno;
Q é Q₁, em que
15 A₁ é metina, CR_{a1} ou =N-(O)_p, porém preferivelmente =N-(O)_p;
p é 0;

Ra₁ é hidrogênio, C₁-C₆alquila, hidróxi, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆haloalcóxi, C₃-C₆alquenilóxi, C₃-C₆haloalquenilóxi, C₃-C₆alquinilóxi, C₁-C₄alquilcarbonilóxi, C₁-C₄alquilsulfonilóxi, tosilóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilamino, di-C₁-C₄alquilamino, C₁-C₄alcoxicarbonila, C₁-C₄haloalquila, formila, ciano,

halogênio, fenila ou fenóxi: sendo possível para fenila por sua vez ser substituída por C₁-C₃alquila, C₁-C₃haloalquila, C₁-C₃alcóxi, C₁-C₃haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro;

C_4 alquila, C_2 - C_6 oxiranila, C_1 - C_4 alquilamino- C_1 - C_4 alquila, di(C_1 - C_4 alquil)amino- C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_{12} alquiltiocarbonil- C_1 - C_4 alquila ou formil- C_1 - C_4 alquila, ou Ra_2 é o grupo $-X_1-X_3$ ou o grupo $-X_2-X_1-X_3$; em que X_1 , X_2 e X_3 são as definidos acima;

5 Ra_3 e Ra_4 são hidrogênio e Ra_5 é como definido acima.

Em uma ainda outra forma de realização da invenção,, o inibidor de HPPD compreende um composto de Fórmula I, em que:

T é T_1 ;

R_1 e R_2 são hidrogênio, A é metileno, D e E juntos são etileno,

10 A_1 é $=N-(O)_p$; em que p é 0;

Q é Q_1 , Ra_3 e Ra_4 são hidrogênio, Ra_5 é C_1 - C_3 haloalquila, especialmente trifluorometila, e Ra_2 é C_1 - C_4 alcóxi- C_1 - C_4 alcóxi- C_1 - C_4 alquila, especialmente metoxietoximetila.

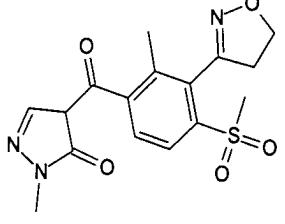
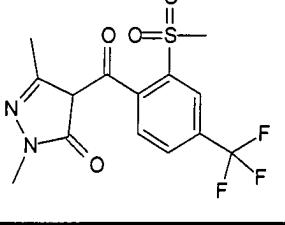
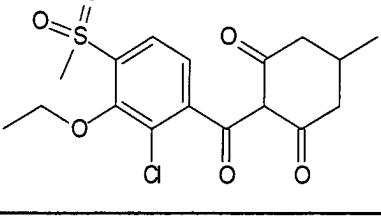
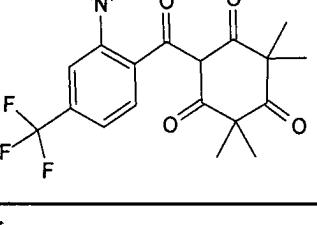
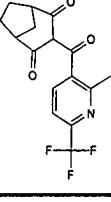
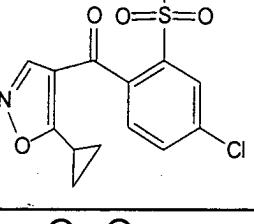
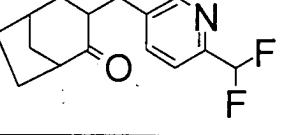
Os compostos inibidores de HPPD são bem conhecidos na arte
 15 e há numerosos testes que podem ser empregados para identificar a capacidade de um composto de teste de inibir HPPC. Por exemplo, os ensaios in vitro como descritos nos exemplos do presente pedido podem ser usados podem ser métodos de triagem in vitro de uso ou alternativos, podendo ser empregados tal como no método descrito no exemplo 11 do WO 02/46387,
 20 em que uma enzima HPPD conhecida é selecionada e um composto de inibidor de teste é aplicado.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção,, o inibidor de HPPD ou precursor é um composto tendo a estrutura representada na Tabela A abaixo.

Tabela A.

	Número do Composto	Estrutura:
	3.07	
	3.08	
	3.09	
	3.10	
	3.11	
	3.12	

	Número Composto	do	Estrutura:
	3.13		
	3.14		
	3.15		
	3.16		
	3.17		
	3.18		
	3.19		

	Número do Composto	Estrutura:
	3.20	
	3.21	
	3.22	
	3.23	
	3.24	
	3.25	
	3.26	

Além dos compostos aqui descritos, é também possível utilizar

um composto que é um precursor de um composto inibidor de HPPD.

Um “precursor” é um composto que por si mesmo não é um Inibidor de HPPD, mas é metabolizado para produzir um inibidor de HPPD para uso de acordo com a presente invenção. Por exemplo, o composto descrito como composto No. 3.01 na Tabela A acima é um precursor do composto descrito como composto No. 3.15.

Assim, por toda este relatório, “inibidor de HPPD” inclui aqueles compostos que são capazes de inibir HPPD em animais e qualquer composto precursor que é capaz de ser metabolizado no animal para produzir o inibidor composto de HPPD.

Também observamos que as etapas alternativas do trajeto de catabolismo da tirosina podem ser inibidas além de ou como uma alternativa à inibição de HPPD. Por exemplo, os inibidores das enzimas/compostos que são “a montante” de HPPD em dito trajeto, tal como a tirosina aminotransferase, podem ser usados e/ou igualmente os inibidores de enzimas/compostos “a jusante” de HPPD de dito trajeto, tais como ácido homogentísico oxidase, podem ser também usados.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dita doença é tratada. Em uma forma de realização particular, dito tratamento inclui retardamento da progressão de dita doença. Em uma outra forma de realização, dito tratamento melhora os sintomas de dita doença.

A presente invenção provê ainda o uso, como descrito acima, em que dita doença é evitada.

A presente invenção ainda provê o uso como descrito acima, em que dito animal é um ser humano.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dito animal ou dito ser humano está sofrendo de uma doença neurodegenerativa.

A presente invenção ainda provê o uso como descrito acima,

em que dita doença é mal de Parkinson.

A expressão “mal de Parkinson” por todo este relatório inclui: mal de Parkinson idiopática; mal de Parkinson de início prematuro; parkinsonismo pós-encefálico; mal de Parkinson induzida por medicamento; 5 mal de Parkinson induzida por toxina; parkinsonismo pós-traumático; distonia dopa-responsiva; doença de Machado Joseph (também referida como ataxia espinocerebelar Tipo 3); atrofia de múltiplos sistemas (que inclui atrofia olivopontocerebelar, doença estriadonitral e síndrome de Shy-Drager); paralisia subnuclear progressiva; e parkinsonismo vascular. Em uma forma de 10 realização particular da invenção, a expressão “mal de Parkinson” significa mal de Parkinson idiopática.

Em um outro aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença 15 neurodegenerativa. Em uma forma de realização particular da invenção, dita doença neurodegenerativa é mal de Parkinson.

Em ainda outro aspecto da invenção, é provido o uso de qualquer um dos compostos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal 20 farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa. Em uma modalidade particular dito composto é qualquer um dos compostos descritos 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.15, 3.18, 3.20, 3.23 e 3.24. Em uma forma de realização particular da invenção dita doença neurodegenerativa é Mal de Parkinson.

25 Em um outro aspecto da invenção é provido o uso de um precursor para qualquer um dos compostos descritos como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa. Em uma forma de realização particular da invenção dita doença

neurodegenerativa é Mal de Parkinson.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dito medicamento é administrado em combinação com um agente antiinflamatório.

5 A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dito medicamento compreende um agente antiinflamatório.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima em que dito medicamento compreende um primeiro inibidor de HPPD e um outro Inibidor de HPPD e em que dito primeiro inibidor é diferente de dito 10 outro inibidor. Em uma forma de realização particular, dito primeiro e o outro inibidor de HPPD são selecionados de um inibidor descrito acima. Em ainda uma outra forma de realização, dito primeiro inibidor é qualquer um dos compostos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do 15 mesmo. Em ainda uma outra forma de realização, dito primeiro inibidor é qualquer um dos compostos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.15, 3.18, 3.20, 3.23 e 3.24 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em ainda uma outra forma de realização, dito primeiro e/ou segundo composto compreendem um composto precursor.

20 A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dito medicamento compreende um agonista da dopamina. Em uma forma de realização particular, dito agonista compreende um composto selecionado do grupo consistindo de: Pramipexole; Cabergolina; Pergolide; e Ropinirole. Em uma forma de realização particular, dito agonista pode ser 25 administrado separadamente ao medicamento compreendendo dito inibidor de HPPD.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dito medicamento compreende levodopa. Em uma forma de realização particular dita levodopa pode ser administrada separadamente ao

medicamento compreendendo dito inibidor de HPPD.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dito medicamento compreende levodopa e um inibidor da descarboxilase. Em uma forma de realização particular, dita levodopa e uma combinação de inibidor da descarboxilase compreendem Carbidopa e Levodopa. Em ainda uma outra forma de realização, dita levodopa e um inibidor da combinação de decarboxilase compreendem Levodopa e Benserazida. Em uma forma de realização particular dita levodopa e um inibidor da decarboxilase podem ser administrados separadamente ao medicamento compreendendo dito inibidor de HPPD.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima em que dito medicamento compreende Entacapona. Em uma forma de realização particular dito medicamento compreende Carbidopa, Levodopa e Entacapona. Em uma forma de realização particular dita Entacapona ou dita Carbidopa, Levodopa e Entacapona podem ser administrados separadamente ao medicamento compreendendo dito inibidor de HPPD.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima em que dito medicamento compreende um inibidor da catecol-O-metila transferase (COMT). Em uma forma de realização particular, dito inibidor da COMT compreende de Tolcapona. Em uma forma de realização particular dito inibidor de COMT pode ser administrado separadamente ao medicamento compreendendo dito inibidor de HPPD.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dito medicamento compreende um inibidor da monoamina oxidase (MAO). Em uma forma de realização particular, dito inibidor da MAO pode ser administrado separadamente ao medicamento compreendendo dito inibidor de HPPD.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima, em que dito medicamento compreende um agente anti-discinesia. Em uma

forma de realização particular dito agente anti-discinesia pode ser administrado separadamente ao medicamento compreendendo dito inibidor de HPPD.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima
5 em que dito medicamento compreende um inibidor da decarboxilase.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima
em que dito medicamento compreende um neuroprotetor.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima
em que dito medicamento compreende um antagonista do receptor da
10 adenosina (A2a). Em uma forma de realização particular, dito antagonista
compreende istradefilina.

A presente invenção provê ainda o uso como descrito acima
em que dito medicamento compreende um inibidor de HPPD (ou um seu
precursor) e pelo menos um dos seguintes: (a) um agonista da dopamina; (b)
15 levodopa; (c) levodopa e um inibidor da decarboxilase; (d) levodopa e um
inibidor da decarboxilase e Entacapona; (e) um inibidor da catecol-O-metil
transferase; (f) um inibidor da monoamina oxidase; (g) um agente anti-
discinesia; (h) um agente antiinflamatório; (i) um outro inibidor de HPPD (ou
um seu precursor); (j) um inibidor da decarboxilase; (k) um neuroprotetor; (l)
20 um antagonista do receptor da adenosina (A2a); (m) istradefilina.

Em ainda um outro aspecto da invenção é fornecido o
composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21,
3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo
para uso como agente farmacêutico.

25 Em uma outra forma de realização é provido o uso de um
precursor do composto descrito como 3.01, 3.11, 3.12, 3.15, 3.18, 3.20, 3.23 e
3.24 para uso como um agente farmacêutico.

Em ainda um outro aspecto da invenção é fornecido o
composto representado como 3.01 a 3.26 inclusive ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um inibidor da atividade catalítica de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase em animais.

Em ainda um outro aspecto da invenção é fornecido o composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 5 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um inibidor da atividade catalítica de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase em animais.

Em uma forma de realização particular da invenção é fornecido o composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 10 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um inibidor da atividade catalítica de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase em seres humanos. Em ainda um outro aspecto da invenção é fornecido o composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal 15 farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um inibidor da atividade catalítica de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase em um paciente sofrendo de Mal de Parkinson.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um composto representado como composto 3.01 a 3.26 inclusive ou um sal 20 farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um medicamento.

Em uma forma de realização particular é provido um composto representado como 3.01, 3.02, 3.03, 3.04, 3.05, 3.06, 3.07, 3.08, 3.09, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como 25 um medicamento.

Em umā forma de realização particular da invenção é provido um composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um medicamento.

Em uma outra forma de realização é provido o uso de um precursor do composto 3.01 a 3.26 inclusive, para uso como um medicamento.

Em uma outra forma de realização é provido o uso de um precursor do composto descrito como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 para uso como um medicamento.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD que não 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e um agente antiinflamatório e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro inibidor de HPPD e um outro inibidor de HPPD, e em que dito primeiro inibidor é diferente de dito outro inibidor. Em uma forma de realização particular, dito primeiro e o outro inibidor de HPPD é selecionado de um inibidor descrito acima. Em ainda uma outra forma de realização, dito primeiro inibidor compreende 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (composto 2). Em ainda uma outra forma de realização, dito primeiro inibidor compreende os representados como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 como descrito acima.

Em ainda um outro aspecto da invenção, é provido um kit compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista da dopamina e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção, é provido um kit

compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz of levodopa e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit 5 compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz of levodopa e um inibidor da decarboxilase e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit 10 compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz of levodopa e um inibidor da decarboxilase e Entacapona e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit 15 compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da catecol-O-metil transferase e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit 20 compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit 25 compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente anti-discinesia e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit 30 compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da decarboxilase e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit 35 compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de

HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um neuroprotetor e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de

5 HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor da adenosina (A_{2a}) e um meio para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de istradefilina e um meio 10 para seu suprimento a um animal.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um kit compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos seguintes: (a) a agonista da dopamina; (b) levodopa; (c) levodopa e um inibidor da decarboxilase; (d) levodopa e um inibidor da decarboxilase e Entacapona; (e) um inibidor da catecol-O-metil transferase; (f) um inibidor da monoamina oxidase; (g) um agente anti-discinesia; (h) um agente antiinflamatório; (i) a outro inibidor de HPPD (ou um seu precursor); (j) um inibidor da decarboxilase; (k) a neuroprotetor; (l) um antagonista do receptor 15 da adenosina (A_{2a}); (m) istradefilina; e um meio para seu suprimento a um animal.

Em uma forma de realização particular é provido um kit como descrito acima em que dito animal é um ser humano. Como descrito acima, dito inibidor de HPPD pode compreender um composto precursor.

25 Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo qualquer um dos compostos representados como composto 3.01 a 3.26 inclusive ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, juntos com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo qualquer um dos compostos representados como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em uma forma de realização particular, dita composição farmacêutica compreende como um ingrediente ativo qualquer um dos compostos representados como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.15, 3.18, 3.20, 3.23 e 3.24 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto da invenção, dita composição compreende um composto precursor.

Em uma forma de realização particular da invenção, dita composição farmacêutica é em uma forma adequada para administração oral ou parenteral. Em uma outra forma de realização da invenção, dita composição é em forma palatável adequada para administração oral, selecionada do grupo consistindo de: Tabelas; pastilhas; cápsulas duras; suspensões aquosas; suspensões oleosas; emulsões; pós dispersáveis; grânulos dispersáveis; xaropes e elixires.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, dita composição é destinada para uso oral e é na forma de cápsulas de gelatina duras ou moles.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, dita composição é em uma forma adequada for administração parenteral.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, é provido um farmacêutico que compreende um composição como representada acima, em combinação com um outro inibidor de HPPD que é diferente do composto representado como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, é provido um farmacêutico que compreende uma composição como representada acima, em combinação com um outro inibidor de HPPD, outro inibidor este sendo selecionados dos compostos representados como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, é provido um farmacêutico que compreende o composto 2 e um outro inibidor de HPPD. Em ainda uma outra forma de realização, dito outro inibidor é um composto representado como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista da dopamina, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da decarboxilase opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de

um inibidor da catecol-O-metil transferase opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um outro inibidor de HPPD em que dito primeiro inibidor é diferente de dito outro inibidor opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da decarboxilase opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um neuroprotetor opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor da adenosina (A_{2a}) opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provida uma

composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de istradefilina opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

5 Em uma forma de realização particular da invenção é provida uma composição farmacêutica como representada acima em que dita inibidor de HPPD compreende composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo qualquer um dos compostos representados como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou 10 um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15 As composições de tais inibidores de HPPD, para uso na invenção, podem ser em várias formas convencionais bem conhecidas na arte farmacêutica e que são especialmente adaptadas para fins farmacêuticos e que são para administração ao homem e outros animais de sangue quente.

Assim, elas podem ser em uma forma palatável, adequada para uso oral (por exemplo, como tabletes, pastilhas, cápsulas duras ou moles, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós dispersáveis ou grânulos, xaropes ou elixires) ou para administração parenteral (por exemplo, como 20 uma solução aquosa ou oleosa estéril para dosagem intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intravascular).

As composições da invenção podem ser obtidas por procedimentos convencionais, empregando-se excipientes farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na arte.

25 Assim, as composições destinadas para uso oral normalmente conterão, por exemplo, pelo menos um ou mais agentes colorantes, adoçantes, aromatizantes e/ou conservantes e podem ser na forma de cápsulas de gelatina duras, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim. As

composições para uso oral podem também ser na forma de cápsulas de gelatina macia, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo, tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados para uso em formulações de tabletes incluem, por exemplo, diluentes inertes tais como lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes de granulação e desintegração, tais como amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes tais como gelatina ou amido; agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; agentes conservantes, tais como etil ou propil p-hidroxibenzoato e antioxidantes, tais como ácido ascórbico.

As formulações em tablete podem ser não revestidas ou revestidas, para modificar sua desintegração e a subsequente absorção do ingrediente ativo dentro do trato gastrintestinal, ou para melhorar sua estabilidade e/ou aparência, num ou outro caso, usando-se agentes de revestimento convencionais e procedimentos bem conhecidos na arte.

As suspensões aquosas geralmente conterão o ingrediente ativo em forma de pó finamente dividido, junto com um ou mais agentes de suspensão farmaceuticamente aceitáveis, tais como carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilmetil celulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma arábica; agentes dispersantes ou umectantes, tais como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquíleno com ácidos graxos (por exemplo, estearato de polioxietileno) ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, mono-oleato de polietileno sorbitano.

As suspensões aquosas tipicamente também conterão um ou mais conservantes (tais como etil ou propil p-hidroxibenzoato, anti-oxidantes

(tais como ácido ascórbico), agentes colorantes, normalmente junto com um agente aromatizante e/ou adoçante (tal como sacarose, sacarina ou aspartame).

5 As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo-se o ingrediente ativo em um óleo vegetal (tal como óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco) ou em um óleo mineral (tal como parafina líquida).

As suspensões oleosas podem também conter um agente espessante, tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico.

10 Agentes adoçantes tais como aqueles expostos acima e os agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável.

Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

15 Pós e grânulos dispersáveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água geralmente contêm o ingrediente ativo junto com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes.

20 Agentes de dispersão ou agentes umectantes adequados e agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima.

Excipientes farmaceuticamente aceitáveis adicionais, tais como agentes adoçantes, aromatizantes e colorantes geralmente também estarão presentes.

25 As composições farmacêuticas da invenção podem também ser na forma de emulsões de óleo-em-água.

A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, tal como, por exemplo, parafina líquida ou uma mistura de qualquer um destes.

Agentes de adequada emulsificação podem ser, por exemplo,

gomas naturalmente ocorrentes, tais como goma arábica ou goma tragacanto, fosfátidos naturalmente ocorrentes, tais como soja, lecitina ou ésteres de ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol (por exemplo, monooleato de sorbitano) e produtos de condensação de ditos ésteres parciais com óxido de etileno, tais como monooleato de sorbitano polioxietileno.

As emulsões podem também conter agentes adoçantes, aromatizantes e conservantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, tais como glicerol, propileno glicol, sorbitol, aspartame ou sacarose e podem também conter um agente demulcente, conservante, aromatizante e/ou colorante.

As composições farmacêuticas podem também ser na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injetável estéril, que pode ser formulada de acordo com procedimentos conhecidos usando-se um ou mais agentes dispersantes ou umectantes apropriados e agentes de suspensão, que foram mencionados acima.

Uma preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não-tóxico, parenteralmente aceitável, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol.

Dosagem

A quantidade de ingrediente ativo que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma única forma de dosagem necessariamente variará, dependendo do hospedeiro tratado e da via particular de administração.

Geralmente, uma formulação destinada à administração oral a humanos geralmente conterá, por exemplo, de 0.01mg a 10mg de um agente ativo por kg de peso corporal, combinado com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes.

As formas unitárias de dosagem geralmente conterão cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg de um ingrediente ativo.

Mais especificamente, uma formulação compreendendo o composto 2, por exemplo, destinada à administração oral a humanos, geralmente conterá, por exemplo, de 0,01 mg a 1 mg de um agente ativo por kg de peso corporal, combinado com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes.

As formas de dosagem unitárias para uma formulação compreendendo o composto 2 geralmente conterão cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg de um ingrediente ativo.

Entretanto, será prontamente entendido que pode ser necessário variar a dose do ingrediente ativo administrado de acordo com a prática médica bem conhecida, de acordo com a natureza e severidade da condição ou doença sob tratamento, qualquer terapia concorrente, a idade, peso, genótipo e sexo do paciente recebendo tratamento.

Geralmente, no uso terapêutico, é considerado que uma composição de acordo com a presente invenção seja administrada de modo que uma dose do inibidor da HPPD (ou de uma quantidade de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) seja recebida, que seja geralmente na faixa de 0,00002 a 10 mg/kg/dia, ou 0,001 a 500 mg/dia, mais especificamente 0,05-10 mg/dia e 0,1-5mg/dia ou 0,01 a 10 mg de um agente ativo por Kg de peso corporal diariamente, dados, se necessário, em doses divididas.

Mais especificamente, para uma composição compreendendo o composto 2, em uso terapêutico, é considerado que uma composição de acordo com a presente invenção seja administrada de modo que uma dose do inibidor de HPPD (ou de uma quantidade equivalente de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) seja recebida geralmente na faixa de 0,0002 a 1 mg/kg/dia, ou 0,01 a 100 mg/dia. Mais especificamente, de entre

0,05 a 10 mg/dia e 0,1 a 5 mg/dia ou 0,01 a 1 mg de um agente ativo por Kg de peso corporal diariamente, dados, se necessário, em doses divididas. Todas as faixas por toda este relatório são inclusivas. Por exemplo, de 0,091 a 100 inclui os valores de 0,01 e 100.

5 Dosagem intermitente do inibidor de HPPD (ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) pode também ser desejável.

Além da avaliação da condição global do paciente, os efeitos da administração de se inibidor de HPPD pode ser monitorada por ensaios químicos e de sangue clínicos padrão.

10 Em ainda outro aspecto da invenção, é fornecido um método de tratar e/ou prevenir uma doença neurodegenerativa, compreendendo administrar a um animal uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor de HPPD.

15 Em ainda outro aspecto da invenção, é fornecido um método de tratar e/ou prevenir uma doença neurodegenerativa, compreendendo administrar a um animal uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto precursor. Em uma forma de realização particular da invenção, dita doença é tratada. Em ainda uma outra forma de realização da invenção, dito animal é um ser humano. Em ainda outra forma de realização da invenção, 20 dita doença neurodegenerativa é mal de Parkinson. Em ainda outra forma de realização da invenção, dito inibidor compreende o composto representado como composto 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em um outro aspecto da presente invenção, é provido um
25 método para aumentar a disponibilidade de levodopa e/ou síntese da
dopamina, no cérebro, compreendendo administrar a um animal uma
quantidade de um composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15,
3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 em dito animal.

Em um outro aspecto da presente invenção, é provido um

método para aumentar a disponibilidade de levodopa e/ou síntese da dopamina no cérebro, compreendendo administrar a um animal uma quantidade de um composto precursor a um composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26.

5 Em uma forma de realização particular da invenção, a síntese da dopamina no cérebro é aumentada. Em uma forma de realização particular da invenção, a disponibilidade de levodopa no cérebro é aumentada.

A invenção será agora descrita por meio dos seguintes exemplos não-limitativos e Figuras, das quais:

10 A Figura 1 é uma representação de parte de um trajeto indicando o metabolismo da tirosina.

As Figuras 2 a 4 ilustram os dados de latência de queda de catalepsia médios das tabelas 1.4, 1.5 e 1.6, respectivamente.

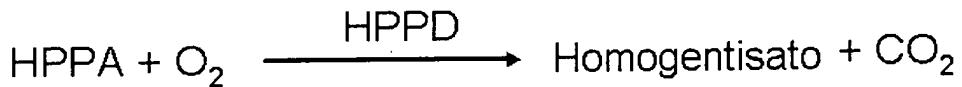
EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Determinação da atividade enzimática da 4-hidroxifenil piruvato dioxigenase (HPPD) *in vitro*

O método usado para determinar o efeito inibitório dos compostos de teste sobre a atividade de HPPD foi baseado no método de Ellis et al. 1996 (Elis, M.K., Whitfield, A.C., Gowans, L.A., Auton, T.R., Provan, W.M., Lock, E.A., Lee, D.L., Smith, L.L. (1996) Characterization of the interaction de 2-[2-nitro-4-(trifluorometil)benzoil]-4,4,6,6-tetrametil-cicloexano-1,3,5-triona com 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase hepática de rato. Chemical Research Toxicology, 9, 24-27).

25 O princípio do ensaio é que a 4-hidroxifenila piruvato dioxigenase (HPPD), uma enzima que participa do catabolismo da tirosina, catalisa a descarboxilação oxidativa e o rearranjo de 4-hidroxifenilpiruvato (HPPA) em homogentisado, com a incorporação de ambos os átomos de oxigênio molecular dentro do produto.



O fígado de rato foi homogeneizado em tampão da seguinte composição; 0,25 M Sacarose, 5,4 mM EDTA, 20 mM Tris base, pH 7,4 (25% homogeneizado) empregando-se 6 passes de um homogeneizador tipo Potter. O homogeneizado foi então centrifugado a 1800 g por 10 minutos a 4 °C, a pelota foi descartada e o sobrenadante centrifugado a 17000 g por mais 15 minutos a 4 °C. A pelota foi então descartada e o sobrenadante centrifugado a 110.000 g por 80 minutos a 4 °C. O sobrenadante contendo a enzima HPPD desta rotação de 110.000 g foi coletado e armazenado congelado a -70 °C e usado nos ensaios dos compostos de teste (vide abaixo).

O efeito do composto de teste ou veículo (0,04% DMSO) na formação do homogentisato de HPPA (isto é, atividade HPPD) foi determinado incubando-se a 37 °C uma mistura de reação contendo tampão de fosfato de sódio 0,2 M (pH 7,2), ascorbato 7,1 µM, HPPA 0,2 mM, citosol de fígado de rato (2,7 mg de proteína/ml incubado) e composto de teste (0 – 300 nM) em um volume total de 4 ml e medindo-se a taxa de consumo de oxigênio. Antes do início da reação enzimática pela adição de substrato de HPPA, a enzima e o composto de teste (inibidor) foram incubados juntos por 3 minutos. Na ausência de inibidor, a taxa de consumo de oxigênio foi de 0,96 ± 0,113 µl oxigênio/min/mg proteína (n = 10. O veículo sozinho não tinha efeito sobre a atividade HPPD. A taxa de consumo de oxigênio na presença do composto de teste de inibidor de HPPD foi expressa como uma percentagem da taxa de consumo de oxigênio, na ausência do inibidor, para fornecer um valor como uma % do controle. Em casos em que os efeitos de diversas concentrações de um inibidor foram investigadas, um valor IC₅₀ (a concentração inibitória semi-máxima do composto de teste) foi determinada plotando-se os dados usando-se um programa de ajuste de curva de regressão não-linear, empregando-se um pacote de software GraphPad Prism™.

Os dados da Tabela 1 mostram a inibição percentual de

atividade HPPD em duas concentrações de 100 e 300 nM. Além disso, os valores IC₅₀ para o composto 2 e composto 3.13 são indicados. Os dados são expressos como valores médios de dois experimentos, exceto onde indicado. Onde apropriado, os valores são expressos como o desvio padrão ± médio.

5 Tabela 1

Composto No.	% Inibição a 100nM	% inibição a 300nM	IC ₅₀ (nM)
2	64 ± 1,6% (n=6)	94 ± 0,9% (n=6)	86 ± 2,4 (n=4)
3.20	57%		
3.21	10%	43%	
3.12	40%		
3.18	31%		
3.22	44%		
3.23	24%		
3.24	5%	34%	
3.11	9%	45%	
3.01	8%	36%	
3.15	37%		
3.25	5%	22%	
3.26	20 ± 6,1% (n=4)	43%	
3.13	14%	41%	350 (n=1)

EXEMPLO 2

Perfis cinéticos de concentração de tirosina no plasma de rato, em seguida a doses orais de inibidores de HPPD

10 O perfil cinético de concentração da tirosina no plasma no rato foi determinado para cada um dos compostos de teste de inibidor de HPPD, administrando-se uma única dose oral em ratos Sprague Dawley machos com a idade de 10 – 12 semanas. Os compostos 3.20, 3.13 e 3.26 foram dosados a 2 mg/kg em 1% de veículo de carboximetilcelulose (1% CMC), enquanto os compostos 3.22, 3.12, 3.15, 3.18, 3.23, 3.21, 3.11, 3.01, 3.24 e 3.25 foram 15 administrados a 10 mg/kg in 1% CMC.

Amostras de sangue para determinar a concentração da tirosina do plasma foram obtidas em freqüentes intervalos durante as primeiras 24 horas pós-dose e em 48 horas pós-dose. Estas amostras foram comparadas

com amostras de sangue obtidas dos ratos de controle, que somente receberam um volume equivalente de veículo, 1% CMC ou por comparação com amostras de controle obtidas dos ratos 1 hora antes da dosagem com o composto de teste. Antes da análise das amostras quanto à concentração de tirosina no plasma, as amostras de sangue foram centrifugadas a 1800 g por 10 minutos a 4 °C. O plasma foi coletado e então filtrado através de um dispositivo de micro divisão centrífuga a 1500 g por 30 minutos a 4 °C. O plasma filtrado foi então dividido em duas alíquotas e armazenados congelados a -70 °C para subsequente análise cromatográfica líquida de elevado desempenho (HPLC) de fase inversa gradiente de tirosina do plasma. 10 Alíquotas de plasma foram analisadas por HPLC usando-se uma coluna Hichrom S5ODS2 de 250 x 4,6 mm a 30 °C, eluídas com uma fase móvel de água / acetonitrila / ácido trifluoroacético (950:50:2 v/v/v) em uma taxa de fluxo de 1 ml/min. A detecção foi por um detector de formação de diodo a 274 nm. Apropriados padrões de tirosina foram colocados ao longo das 15 amostras para fins de calibração.

O perfil cinético de concentração de tirosina no plasma para os compostos de teste 3.20, 3.13 e 3.26 são mostrados nos pontos de tempo de 1, 2, 4, 6, 12, 24 e 48 horas pós-dose da Tabela 1.1. Os dados mostrados são o desvio 20 médio ± padrão (n = 4), exceto quanto ao ponto de tempo de 6 horas, em que os dados foram obtidos de n = 3 ratos para os grupos de controle e 3.26.

Tabela 1.1

Ponto de tempo (horas)	Tirosina plasma (nmol/ml)			
	Controle	Composto 3.13 2,0 mg/kg	Composto 3.26 2,0 mg/kg	Composto 3.20 2,0 mg/kg
1	84 ± 3,3	158 ± 6,4	173 ± 9,6	169 ± 13,6
2	78 ± 5,3	209 ± 14,8	241 ± 24,0	231 ± 30,2
4	72 ± 8,1	324 ± 50,2	337 ± 53,5	353 ± 50,9
6	68 ± 3,8	461 ± 52,2	504 ± 72,7	479 ± 40,0
12	66 ± 8,8	801 ± 24,8	897 ± 140,8	796 ± 44,3
24	86 ± 14,6	1281 ± 90,0	1987 ± 50,0	745 ± 171,8
48	91 ± 6,9	115 ± 3,0	2449 ± 156,8	96 ± 1,7

O perfil cinético da concentração de tirosina no plasma para os compostos de teste 3.22, 3.12, 3.15, 3.18, 3.23, 3.21, 3.11, 3.01, 3.24 e 3.25 são mostrados nos pontos de tempo - 1 hora (controle de pré-dose), 1, 3, 6, 12, 24 e 48 horas pós-dose, nas Tabelas 1.2 e 1.3. Os dados mostrados são o desvio padrão \pm médio ($n = 3$), exceto quanto ao ponto de tempo de -1 hora com o composto 3.23, em que $n = 2$ (Tabela 1.2) e para os pontos de tempo de 3 e 6 horas, com o composto 3.21, onde $n = 2$ (Tabela 1.3).

5 Tabela 1.2

Tempo (horas)	Concentração Tirosina Plasma (nmol/ml)				
	Composto 3.22	Composto 3.12	Composto 3.15	Composto 3.18	Composto 3.23
-1	99 \pm 0,8	92 \pm 3,0	100 \pm 15,1	101 \pm 5,1	118
1	179 \pm 18,5	168 \pm 20,1	177 \pm 21,7	177 \pm 3,5	173 \pm 22,0
3	319 \pm 43,5	289 \pm 35,6	299 \pm 18,8	303 \pm 3,9	307 \pm 28,0
6	507 \pm 86,4	451 \pm 72,7	458 \pm 29,4	504 \pm 29,4	502 \pm 37,5
12	1011 \pm 134,8	969 \pm 65,2	671 \pm 119,7	1027 \pm 62,7	1041 \pm 88,5
24	2067 \pm 36,6	1543 \pm 91,1	228 \pm 76,6	1987 \pm 133,0	1835 \pm 444,1
48	2377 \pm 518,5	114 \pm 8,0	117 \pm 11,3	313 \pm 216,6	299 \pm 202,8

Tabela 1.3

Tempo (horas)	Concentração Tirosina Plasma (nmol/ml)				
	Composto 3.21	Composto 3.11	Composto 3.01	Composto 3.24	Composto 3.25
-1	88 \pm 1,6	96 \pm 7,1	89 \pm 15,2	98 \pm 6,5	105 \pm 7,9
1	177 \pm 17,8	193 \pm 22,9	160 \pm 7,4	184 \pm 27,8	162 \pm 17,7
3	300	338 \pm 48,9	276 \pm 12,9	313 \pm 49,9	267 \pm 19,4
6	472	551 \pm 80,7	445 \pm 32,9	548 \pm 83,9	370 \pm 60,8
12	555 \pm 39,0	1041 \pm 106,0	666 \pm 16,1	1008 \pm 85,2	415 \pm 152,8
24	181 \pm 23,6	2125 \pm 65,8	264 \pm 23,5	2110 \pm 111,1	136 \pm 31,2
48	100 \pm 6,4	993 \pm 260,6	110 \pm 23,9	2571 \pm 167,7	100 \pm 13,5

10

EXEMPLO 3

Eficácia do Composto 2 e outro inibidor de HPDDs no modelo de rato AMPT de Mal de Parkinson.

A eficácia do composto 2 e outro inibidor de compostos de teste HPPD no modelo de rato de α -metil-p-tirosina (AMPT) de mal de

Parkinson foi determinado por administração de uma dose única oral do composto de teste em ratos tratados AMPT. O AMPT é um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase. Os ratos dosados com >150 mg/kg AMPT desenvolvem comportamento e déficits locomotores semelhantes a parkinsoniano (p. ex., catalepsia e reduzida atividade de levantamento) dentro de horas, devido à depleção de concentração de dopamina estriatal, como consequência do reduzido fluxo através do trajeto sintético da dopamina. Os medicamentos anti-Parkinson de substituição da dopamina, tais como L-3,4-diidroxifenilalanina (L-dopa), são eficazes na restauração da função da atividade normal neste modelo de roedor (Ahlenius, S., Anden, N.E., e Engel, J. (1973). Restoration of locomotor activity in mice by low L-DOPA doses after suppression por alpha-metiltirosina but not reserpina. *Brain Res.* **62**, 189-199. Ahlenius, S. (1974). Reversal por L-dopa of the suppression of locomotor activity induced por inhibition of tyrosine-hidroxylase e DA-beta-hydroxylase in mice. *Brain Res.* **69**, 57-65. Singh, A., Naidu, P.S., e Kulcarni, S.K. (2003). FK506 as effective adjunct to L-dopa in reserpine - induced catalepsy in rats. *Indian J. Exp. Biol.* **41**, 1264-1268).

A reversão induzida pelo composto dos déficits comportamentais induzidos por AMPT demonstram a eficácia neste modelo animal para mal de Parkinson.

Foi administrada em ratos Sprague-Dawley (300 – 350 g) uma única dose i.p. de 225 mg/kg AMPT e uma única dose oral de 2 mg/kg de composto 2. O composto 2 foi administrado 16 horas antes de uma administração de AMPT ou 4 horas pós dose de AMPT, a fim de examinarem-se os efeitos de uma grande tirosinemia (> 2000 nmol/ml) e uma tirosinemia menor, sub-máxima (<1000 nmol/ml). A avaliação comportamental (catalepsia e contagens de levantamento central) foi conduzida 8 horas pós administração de AMPT, este sendo um ponto de tempo quando os ratos tratados com AMPT estavam claramente catalépticos.

O efeito foi comparado com apropriados grupos de controle de veículo (o veículo oral foi de 1% de carboximetilcelulose; CMC) e um grupo que recebeu uma dose i.p. de 150 mg/kg de L-dopa.

Oito horas após a administração de AMPT (ou veículo), os ratos foram avaliados quanto à catalepsia e atividade de levantamento central. Durante o teste de catalepsia, as patas dianteiras do rato foram colocadas sobre uma barra horizontal suspensa 9 cm do piso. O tempo que levou para o rato sair da barra (latência de queda) foi medido com um tempo máximo de 3 minutos sendo permitido. As contagem de levantamento central foram determinadas durante um período de monitoramento de 1 hora, empregando-se um sistema de monitoramento de atividade automatizado (AM1053). Este sistema empregou um arranjo de feixes infravermelhos, para determinar a atividade e mobilidade de cada animal. Cada gaiola tinha 48 feixes infravermelhos, 24 em cada um de dois níveis dispostos em uma grade 8 x 16 de passo de 1" (25,4 mm). A grade inferior media o movimento horizontal x, y, enquanto a grade superior media o movimento de levantamento. O detector de atividade operava contando o número de vezes os feixes mudavam de não-interrompido para interrompido e então incrementando os contadores pertinentes. As contagens de levantamento central eram incrementadas quando um animal rompia um feixe do nível superior e nenhum dos dois feixes externos eram interrompidos, assim detectando o levantamento quando os ratos não usavam as paredes da gaiola para apoio. A latência de queda (segundos) e contagens de levantamento central para os grupos de seis tratamentos a 8 h pós administração AMPT são mostradas na Tabela 1.4.

Tabela 1.4

Número de Grupo	Grupo de Tratamento	Latência(s) de queda de Catalepsia Média (s)	Contagens de Levantamento Central Médias
1	veículo AMPT + veículo composto 2	2 ± 0,1	277 ± 61
2	veículo AMPT + veículo composto 2 (+4 horas)	12 ± 4,3	485 ± 108
3	AMPT + veículo composto 2	78 ± 11,1**	13 ± 8*
4	AMPT + Composto 2 (-16 horas)	27 ± 5,4 ⁺⁺	364 ± 74 ⁺⁺
5	AMPT + Composto 2 (+4 horas)	27 ± 6,7 ⁺⁺	298 ± 57 ⁺⁺
6	AMPT + L-dopa (+6,5 horas)	25 ± 6,9 ⁺⁺	258 ± 71 ⁺

Os dados representam o erro padrão ± médio da média para n = 12.

* p<0,05, ** p<0,01 significância estatística comparada com o grupo de veículo AMPT + veículo composto 2 (1); +p<0,05, ++ p<0,01 significância estatística comparada com o grupo de veículo tratado AMPT + composto 2 (3); ANOVA de uma direção, seguido por teste de comparação múltipla de Dunnett.

Os grupos de tratamento foram como segue: um grupo de controle de veículo (1) foi recebido veículo AMPT (solução salina i.p.) + veículo composto 2 (1% CMC oral); um grupo de composto 2 (2) recebeu 225 mg/kg de AMPT i.p. + veículo composto 2 (1% CMC oral); dois grupos (4 & 5) receberam uma única dose i.p. de 225 mg/kg de AMPT e uma única dose oral de 2 mg/kg de composto 2. Em um destes grupos (4), o composto 2 foi administrado 16 horas antes da administração de AMPT e no outro grupo (5) ele foi administrado 4 horas pós dosagem AMPT. Estes grupos foram comparados com um grupo de controle positivo (60 dosados com 225 mg/kg AMPT i.p. + 150 mg/kg L-dopa i.p. 6,5 hora pós dose AMPT. L-dopa foi administrado com um inibidor da dopa descarboxilase periférica (benserazida) a 100 mg/kg i.p.

O composto 1 substancialmente inverteu a catalepsia induzida por AMPT e foi tão eficaz quanto 150 mg/kg de L-dopa a este respeito.

Ambos os regimes de dosagem do composto 2 foram igualmente eficazes, indicando que uma tirosinemia sub-máxima é suficiente para inverter o efeito de AMPT. O composto 2 também inverteu os déficits induzidos por AMPT nas contagens de elevação central, tão eficazmente quanto L-dopa.

5 Análise da concentração de tirosina no plasma das amostras obtidas imediatamente em seguida à avaliação comportamental confirmou uma substancial tirosinemia (média = 2205 ± 238 mmol/ml) naqueles ratos em que foi administrado o composto 2 16 horas antes de AMPT e uma tirosinemia sub-máxima (média = 345 ± 45 nmol/ml) naqueles ratos que 10 receberam o composto 2 4 horas pós dose AMPT.

Em conclusão, uma única dose oral de 2 mg/kg do composto 2 é eficaz para inverter a catalepsia induzida por AMPT e os déficits de levantamento central no modelo de rato AMPT da mal de Parkinson. Estes efeitos ocorrem em pontos do tempo pós dosagem, quando as concentrações 15 de tirosina do plasma são elevadas a > 345 nmol/ml. O composto 2 é tão eficaz quanto L-dopa neste modelo animal da doença.

Em uma segunda e terceira série de experimentos, a eficácia de oito outros compostos de teste de inibidor de HPPD foi avaliada no modelo de rato AMPT da mal de Parkinson (Tabelas 1.5 & 1.6). Ratos Sprague-Dawley 20 machos (300 – 350 g) receberam uma única dose i.p. de 225 mg/kg de AMPT e uma única dose oral de 10 mg/kg do composto de teste de inibidor de HPPD foi administrada 1 ou 16 horas antes (-16 ou – 1 h) da administração de AMPT. A avaliação comportamental (catalepsia e contagens de elevações centrais) foi conduzida 8 horas pós administração de AMPT. O efeito foi 25 comparado com um grupo de controle de veículo e um grupo recebendo AMPT apenas.

Tabela 1.5

Número de Grupo	Grupo de Tratamento	Latência(s) Média(s) de Queda de Catalepsia	Contagens Médias de Levantamentos Centrais
1	Controle Veículo (solução salina + 1% CMC)	2 ± 0,2	417 ± 120
2	AMPT + 1% CMC	86 ± 18,5***	76 ± 25*
3	AMPT + Composto 3.23 (- 16 horas)	10 ± 3,0***	273 ± 63
4	AMPT + Composto 3.18 (- 16 horas)	12 ± 4,6***	359 ± 116 ⁺
5	AMPT + Composto 3.24 (- 16 horas)	15 ± 8,9***	189 ± 36
6	AMPT + Composto 3.11 (- 16 horas)	9 ± 2,7***	303 ± 53

Os dados representam o erro padrão ± médio da média para n = 12.

* p<0.05, *** p<0.001 significância estatística comparada com o grupo de controle de veículo (1)

⁺p<0.05, ⁺⁺⁺p<0.001 significância estatística comparada com o grupo AMPT + 1% CMC (2); ANOVA de uma direção seguida por teste de comparação múltipla de Dunnett.

Os compostos de teste 3.23, 3.18, 3.24 e 3.11 substancialmente inverteram a catalepsia induzida por AMPT. Os déficits induzidos por AMPT nas contagens de elevações centrais média foram também parcialmente invertidos por todos os compostos de teste, embora isto somente alcançasse significância estatística com o composto de teste 3.18. Os dados demonstram a eficácia destes compostos neste modelo animal para mal de Parkinson.

Tabela 1.6

Grupo Número	Grupo Tratamento	Latência(s) Médias de Queda de Catalepsia	Contagens de Elevações Centrais Médias
1	Controle veículo (solução salina + 1% CMC)	$2 \pm 0,3$	529 ± 71
2	AMPT + 1% CMC	$131 \pm 16,1^{***}$	$48 \pm 13^{***}$
3	AMPT + Composto 3.12 (-16 horas)	$16 \pm 4,2^{+++}$	211 ± 65
4	AMPT + Composto 3.20 (-16 horas)	$8 \pm 1,8^{+++}$	$409 \pm 50^{+++}$
5	AMPT + Composto 3.01 (-1 hour)	$11 \pm 3,0^{+++}$	88 ± 26
6	AMPT + Composto 3.15 (-1 hour)	$23 \pm 8,0^{+++}$	199 ± 54

Os dados representam o erro padrão \pm médio da média para $n = 12$:

5 *** p<0,001 significância estatística comparada com o grupo
de controle de veículo (1);

+++ $p<0,001$ significância estatística comparada com o grupo AMPT + 1% CMC (2); ANOVA de uma direção seguida por teste de comparação múltipla de Dunnett.

10 Os compostos de teste 3.12, 3.20, 3.01 e 3.15 substancialmente
inverteram a catalepsia induzida por AMPT. Os déficits induzidos por AMPT
nas contagens de elevações centrais médias substancialmente inverteram a
catalepsia induzida por AMPT. Os déficits induzidos por AMPT nas
contagens de elevações médias foram também invertidos por todos os
15 compostos de teste, embora isto somente alcançasse significância estatística
com o composto de teste 3.10. Os dados demonstram eficácia destes
compostos neste modelo animal de mal de Parkinson.

Em conclusão, uma única dose oral de 10 mg/kg de qualquer um dos oito compostos de teste inibidores de HPPD (3.23, 3.18, 3.24, 3.11,

3.12, 3.20, 3.01 e 3.15) é eficaz para reverter a catalepsia induzida por AMPT e parcial ou completamente invertendo os déficits de elevações centrais no modelo de rato AMPT da mal de Parkinson. Estes efeitos ocorrem em pontos de tempo quando as concentrações da tirosina do plasma são elevadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto sendo 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (composto 2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa.

5 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita doença ser mal de Parkinson.

10 3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de o medicamento compreender o composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um outro composto que é também capaz de inibir 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD) em um animal.

15 4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações das reivindicações anteriores, dito uso caracterizado pelo fato de dito medicamento compreender um agonista da dopamina.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de dito medicamento compreender levodopa e inibidor da decarboxilase.

20 6. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista de dopamina e um meio para seu suprimento a um animal.

25 7. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um meio para seu suprimento a um animal.

8. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa

e um inibidor da decarboxilase e um meio para seu suprimento a um animal.

5 9. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de inibidor da catecol-O-metil transferase e um meio para seu suprimento a um animal.

10 10. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de inibidor da monoamina oxidase e um meio para seu suprimento a um animal.

15 11. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um outro composto, que é também capaz de inibir HPPD em um animal, e um meio para seu suprimento a um animal.

20 12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender como ingrediente ativo, o composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um outro composto que é também capaz de inibir HPPD em um animal, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

25 13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz de composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista da dopamina, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa, junto com um diluente ou veículo

farmaceuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz de composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da decarboxilase, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

5 16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de inibidor de catecol-O-metil transferase, junto 10 com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15 17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase e um meio para seu suprimento a um animal.

18. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 17, caracterizada pelo fato de ser em uma forma adequada para administração oral ou parenteral.

20 19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de ser em forma palatável, adequada para administração oral, selecionada do grupo consistindo de: tabletes; pastilhas; cápsulas duras; suspensões aquosas; suspensões oleosas; emulsões; pós dispersáveis; grânulos dispersáveis; xaropes e elixires.

25 20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de ser destinada para uso oral e ser na forma de cápsulas de gelatina duras ou moles.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de ser em uma forma adequada para administração parenteral.

22. Método para tratar e/ou prevenir uma doença neurodegenerativa, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um animal uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 12 a 21.

5 23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de dita doença ser tratada.

24. Método de acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de dito animal ser um ser humano.

10 25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 24, caracterizado pelo fato de dita doença neurodegenerativa ser mal de Parkinson.

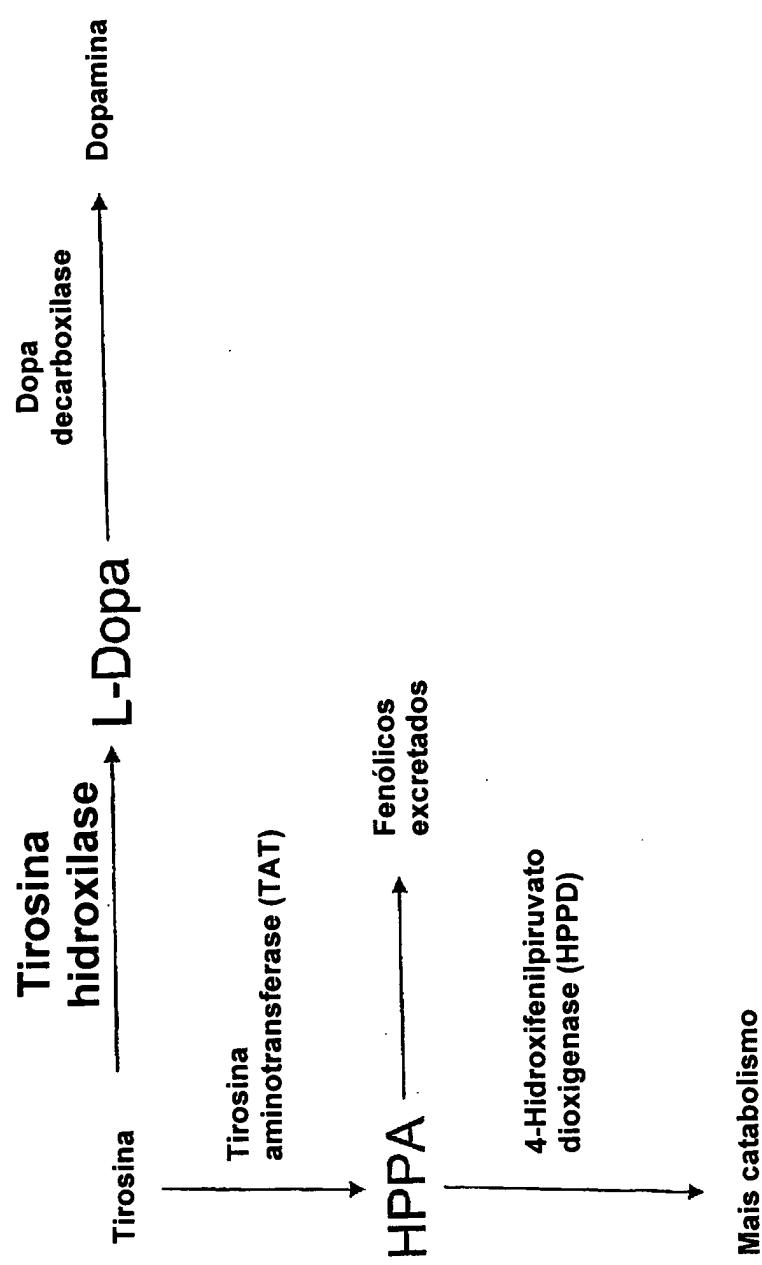
FIGURA 1

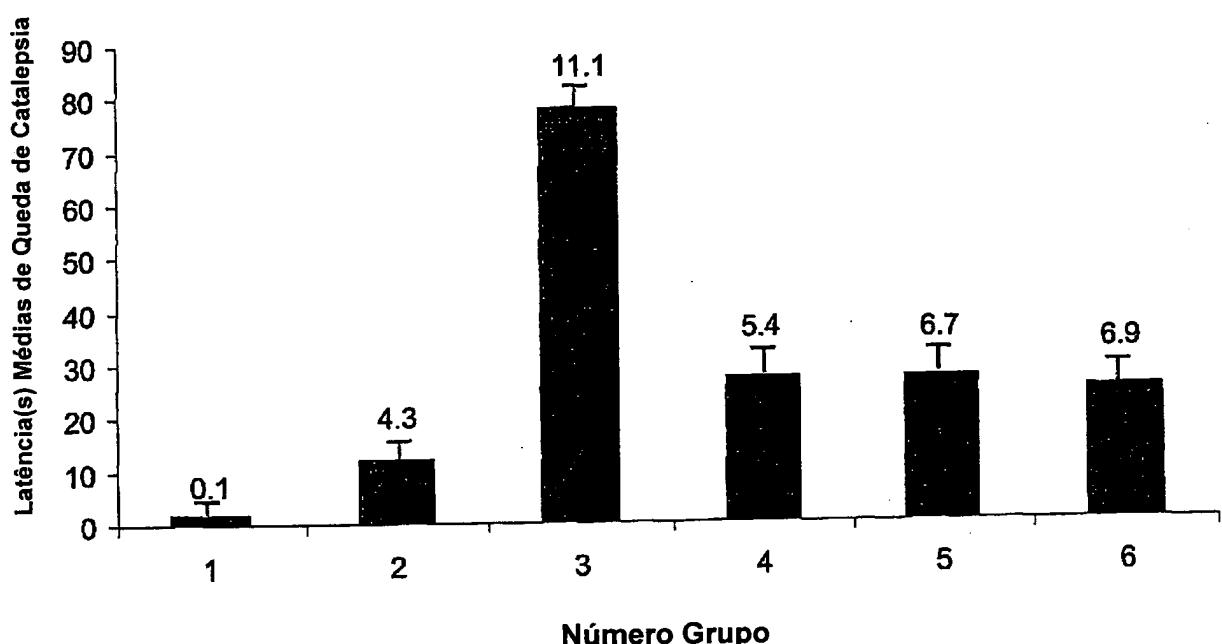
FIGURA 2**Tabela 1.4 – Latênci(a)s) Médias de Queda de Catalepsia**

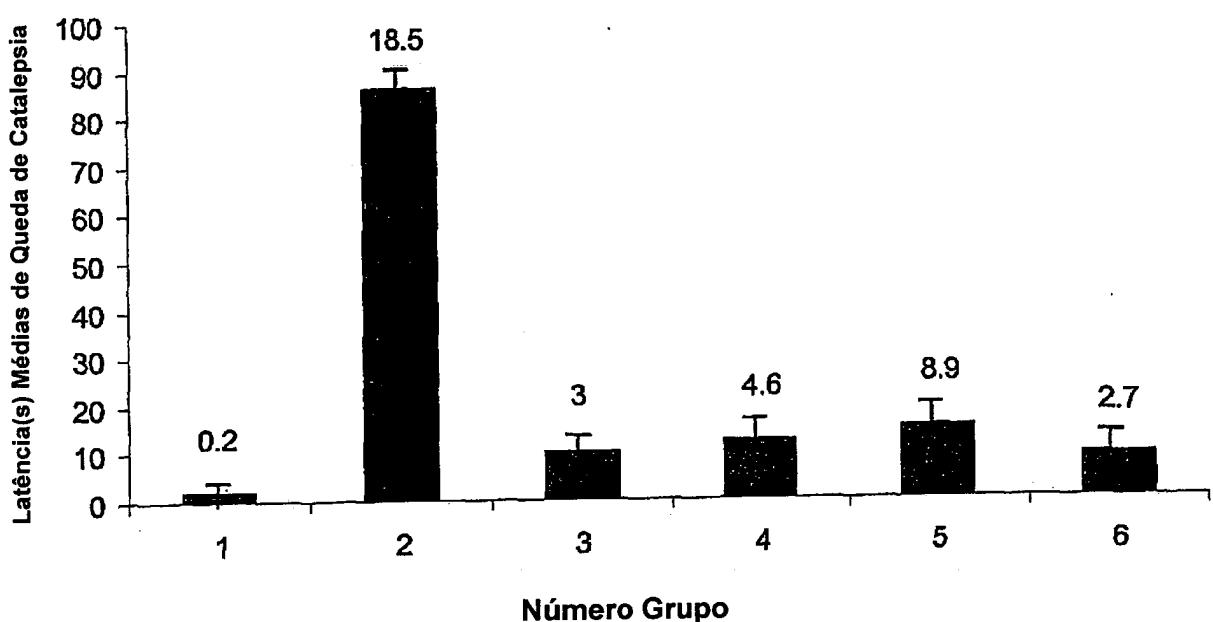
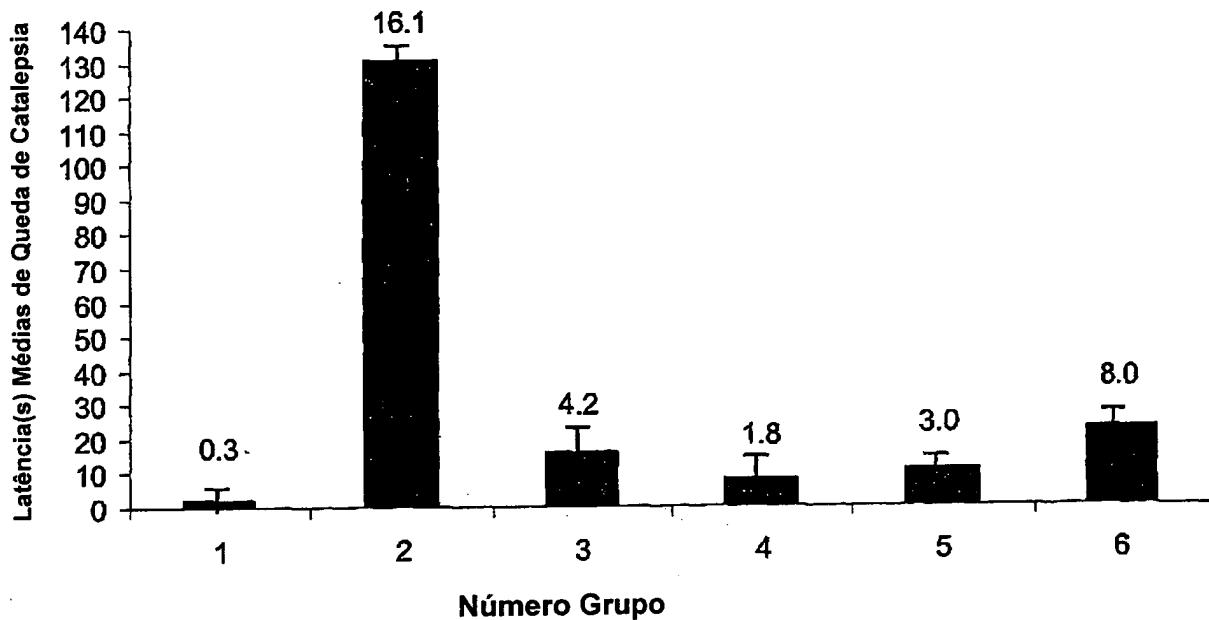
FIGURA 3**Tabela 1.5 – Latênci(a)s Médias de Queda de Catalepsia**

FIGURA 4

Tabela 1.6 – Latência(s) Médias de Queda de Catalepsia



RESUMO

“USO DE UM COMPOSTO, KIT, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAR E/OU PREVENIR UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA”

5 A presente invenção refere-se, entre outros, ao uso de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (composto 2), no tratamento de uma doença neurodegenerativa, tal como mal de Parkinson. A invenção também se refere ao uso do composto representado como composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento 10 para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa, tal como mal de Parkinson.

“USO DE UM COMPOSTO, KIT, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A presente invenção refere-se, entre outros, ao uso de um inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD) no tratamento de doença neurodegenerativa. Mais especificamente, a invenção refere-se ao uso de um inibidor da HPPD em uma quantidade que é eficaz para tratar mal de Parkinson. Em uma particular forma de realização, o inibidor da HPPD é 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (composto 2).

As doenças neurodegenerativas afetam milhões de pessoas mundialmente. Em particular, a mal de Parkinson esta aumentando de prevalência devido ao crescente tempo de vida. A doença não é muito bem entendida, embora um aspecto chave seja a avaria oxidativa, resultando na perda dos neurônios dopaminérgicos da região de *substância negra* do cérebro e conseqüentes reduções da dopamina estriatal. Uma vez os níveis de dopamina estriatal tenham sido exauridos em aproximadamente 80%, os sintomas da mal de Parkinson tornam-se evidentes. Tais sintomas aumentam de severidade à medida que mais neurônios são perdidos. Há numerosas publicações que fornecem um avaliação da doença. Publicações mais recentes fornecem uma avaliação de tratamentos de pacientes sofrendo de mal de Parkinson.

Virtualmente, todo tratamento sintomático da doença envolve aumentar o suprimento de dopamina ao cérebro ou por administração sistêmica de agonistas da dopamina. A dopamina não pode ela própria atravessar a barreira hematoencefálica (BBB) e o medicamento dominante usado é levodopa, o precursor imediato da dopamina, que pode prontamente atravessar a BBB. O tratamento com levodopa tem que ser suplementado com outros medicamentos (p. ex., carbidopa) que inibam o metabolismo da levodopa em outras partes do corpo – isto reduz os efeitos colaterais adversos

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto sendo 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (composto 2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa.
 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita doença ser mal de Parkinson.
 3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de o medicamento compreender o composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um outro composto que é também capaz de inibir 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD) em um animal.
 4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações das reivindicações anteriores, dito uso caracterizado pelo fato de dito medicamento compreender um agonista da dopamina.
 5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de dito medicamento compreender levodopa e inibidor da decarboxilase.
 6. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista de dopamina e um meio para seu suprimento a um animal.
 7. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um meio para seu suprimento a um animal.
 8. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa

e um inibidor da decarboxilase e um meio para seu suprimento a um animal.

5 9. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de inibidor da catecol-O-metil transferase e um meio para seu suprimento a um animal.

10 10. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de inibidor da monoamina oxidase e um meio para seu suprimento a um animal.

15 11. Kit, caracterizado pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um outro composto, que é também capaz de inibir HPPD em um animal, e um meio para seu suprimento a um animal.

20 12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender como ingrediente ativo, o composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um outro composto que é também capaz de inibir HPPD em um animal, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

25 13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz de composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista da dopamina, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa, junto com um diluente ou veículo

farmaceuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz de composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da decarboxilase, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

10 16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de inibidor de catecol-O-metil transferase, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15 17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase e um meio para seu suprimento a um animal.

18. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 17, caracterizada pelo fato de ser em uma forma adequada para administração oral ou parenteral.

20 19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de ser em forma palatável, adequada para administração oral, selecionada do grupo consistindo de: tabletes; pastilhas; cápsulas duras; suspensões aquosas; suspensões oleosas; emulsões; pós dispersáveis; grânulos dispersáveis; xaropes e elixires.

25 20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de ser destinada para uso oral e ser na forma de cápsulas de gelatina duras ou moles.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de ser em uma forma adequada para administração parenteral.

RESUMO**“USO DE UM COMPOSTO, KIT, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”**

A presente invenção refere-se, entre outros, ao uso de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (composto 2), no tratamento de uma doença neurodegenerativa, tal como mal de Parkinson. A invenção também se refere ao uso do composto representado como composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa, tal como mal de Parkinson.