



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

(21) BR 112020002325-6 A2



(22) Data do Depósito: 13/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 01/09/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

(51) Int. Cl.: A61K 9/08; A61K 47/18; A61K 47/26; A61K 31/166.

(30) Prioridade Unionista: 11/08/2017 US 62/544,346; 25/08/2017 GB 1713660.7.

(71) Depositante(es): KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED.

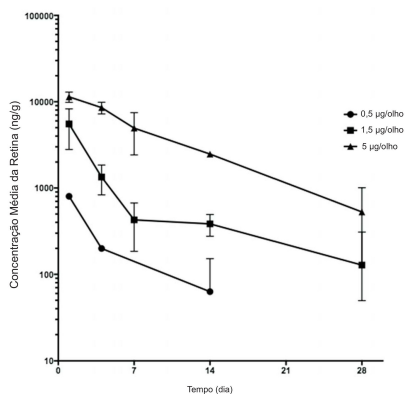
(72) Inventor(es): GARY COOK; SALLY LOUISE MARSH; STEPHEN JOHN PETHEN; MICHAEL BRYAN ROE; CHRISTOPHER MARTYN YEA.

(86) Pedido PCT: PCT GB2018052292 de 13/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/030540 de 14/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 03/02/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas de solução aquosa compreendendo pelo menos um agente de toxicidade não iônico, pelo menos um tampão e um ingrediente ativo, em que o referido ingrediente ativo é um composto de fórmula (I), em que R1-R9 são definidos aqui; processos para a preparação destas composições e seu uso em medicina, especialmente seu uso no tratamento de doenças oculares. (I)



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**".

CAMPO TÉCNICO

[0001] A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas de solução aquosa de inibidores de calicreína de plasma de molécula pequena, processos para a preparação destas composições e seu uso em medicina, especialmente seu uso no tratamento de doenças oculares.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] O sistema calicreína-quinina plasmática é um sistema de proteínas sanguíneas que desempenha um papel em inflamação, controle da pressão sanguínea, coagulação e dor. O sistema de calicreína-quinina é anormalmente abundante em pacientes com edema macular diabético avançado. Foi recentemente publicado que a calicreína plasmática contribui para disfunções vasculares retiniais em ratos diabéticos (A. Clermont *et al.* "*Calicreína plasmática mediate retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats*" *Diabetes*, 2011, 60, p1590-98). Além disso, a administração do inibidor de calicreína plasmática ASP-440 melhorou tanto a permeabilidade vascular retinal quanto anormalidades de fluxo sanguíneo retinal em ratos diabéticos. Por esse motivo, um inibidor de calicreína plasmática deve ter utilidade como um tratamento para reduzir a permeabilidade vascular retinal associada com retinopatia diabética e edema macular diabético. Outras complicações de diabetes tais como hemorragia cerebral, nefropatia, cardiomiopatia e neuropatia, todas as quais têm associações com calicreína plasmática podem também ser consideradas como alvos para um inibidor de calicreína plasmática.

[0003] Inibidores de calicreína plasmática sintética e de molécula pequena foram anteriormente descritos, por exemplo, por Garrett *et al.* ("Peptide aldehyde..." *J. Peptide Res.* 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher

et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not calicreína plasmática in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" British Journal of Pharmacology 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke *et al.* ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans *et al.* (*Immunopharmacology*, 32, p115-116 (1996)), Szelke *et al.* ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson *et al.* ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte *et al.* ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Stürzbecher *et al.* (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, p1929-34 (1994)), Kettner *et al.* (US 5,187,157), N. Teno *et al.* (*Chem. Pharm. Bull.* 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young *et al.* ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, p2034-2036 (2006)), Okada *et al.* ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer *et al.* ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang *et al.* ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry* 2, p545-553 (2006)), Sinha *et al.* ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Shigenaga *et al.* ("Plasma kallikrein Inhibitors" WO2011/118672) e Kolte *et al.* ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", *British Journal of Pharmacology* (2011), 162(7), 1639-1649). Além disso, Steinmetzer *et al.* ("Serine protease inhibitors" WO2012/004678) descreve *análogos de peptídeo ciclizado* que são inibidores de plasmina humana e calicreína plasmática.

[0004] Até esta data, o único inibidor de calicreína plasmática seletiva aprovado para uso médico é Ecalantida. Ecalantida é formulada como uma solução para injeção. É um inibidor de calicreína plasmática de proteína grande que apresenta um risco de reações anafiláticas.

Outros inibidores de calicreína plasmática conhecidos na técnica são geralmente moléculas pequenas, algumas das quais incluem grupos funcionais altamente polares e ionizáveis, tais como guanidinas ou amidinas. Recentemente, inibidores de calicreína plasmática que não caracterizam funcionalidades de guanidina ou amidina foram reportados. Por exemplo, Brandl *et al.* ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020), Evans *et al.* ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), Allan *et al.* ("Benzylamine derivatives" WO2014/108679) e Davie *et al.* ("Heterocyclic derivatives" WO2014/188211).

[0005] Injeção intravítrea de inibidores de calicreína plasmática é conhecida (por exemplo, veja Evans *et al.* WO2013/005045) e permite a calicreína plasmática ser liberada diretamente para os tecidos oculares. Moléculas pequenas dosadas como soluções e administradas por injeção intravítrea são tipicamente limpas do vítreo em algumas horas (por exemplo, veja "*Review: Practical Issues in Intravitreal Drug Delivery*", Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Volume 17, Número 4, 2001, p393-401, David Maurice e "*Prediction of Vitreal Half-Life Based on Drug Physiochemical Properties: Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationships (QSPKR)*", Pharmaceutical Research, Volume 26, Número 5, 2009, p1236-1260, Chandrasekar Durairaj *et al.*).

[0006] Os relatos anteriores de inibidores de calicreína plasmática não fornecem evidência de duração prolongada de ação, por exemplo, mais de 7 dias, de uma formulação de solução aquosa administrada por injeção intravítrea. Por exemplo, Evans apresenta dados farmacocinéticos para um composto após injeção intravítrea a coelhos. No entanto, os dados descritos estão limitados a apenas 7 dias após a dosagem; nenhum dado é descrito após este ponto do tempo.

[0007] Injeção intravítrea é um procedimento invasivo, e, portanto, depuração reduzida e uma duração prolongada de ação são desejáveis para reduzir o período requerido entre as injeções. Cook *et al.* ("Pharmaceutical compositions" WO2014/108685) descreve composições contendo inibidores de calicreína plasmática suspensa com tempos de dissolução relativamente longos, desse modo fornecendo um período relativamente longo de ação. No entanto, um problema com composições farmacêuticas contendo ativos suspensos é que etapas adicionais de fabricação são requeridas, tais como redução do tamanho de partícula do ingrediente ativo e controle da distribuição do tamanho de partícula do ingrediente ativo. Existe também um risco de não homogeneidade da suspensão na formulação.

[0008] Consequentemente, existe uma necessidade de uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de calicreína plasmática que tem uma longa duração de ação e não tem as desvantagens associadas com uma suspensão de ingrediente ativo. Além disso, existe uma necessidade de uma composição farmacêutica que é adequada para injeção no olho e tem uma longa duração de ação nos tecidos oculares, particularmente a retina.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0009] É um objetivo da presente invenção fornecer uma composição farmacêutica de um inibidor de calicreína plasmática que pode ser administrado parenteralmente e em particular administrado por injeção intravítrea. É um outro objetivo da presente invenção fornecer uma composição farmacêutica de um inibidor de calicreína plasmática com um período relativamente longo de ação, particularmente nos tecidos oculares, resultando nas composições sendo administradas menos frequentemente do que seria de outro modo necessário, embora mantendo níveis suficientes do inibidor de calicreína plasmática *in vivo* para fornecer o efeito clínico pretendido.

[0010] Surpreendentemente, descobriu-se que a composição farmacêutica da presente invenção, que compreende um inibidor de calicreína plasmática e está na forma de uma solução aquosa, é capaz de fornecer um período de ação relativamente longo quando administrado por injeção intravítrea. Os níveis do ingrediente ativo na retina após administração da composição farmacêutica foram constatados ser particularmente altos.

[0011] As composições farmacêuticas de solução aquosa da presente invenção são vantajosas sobre as composições farmacêuticas de suspensão aquosa de Cook *et al.* visto que as soluções aquosas evitam a necessidade de etapas adicionais de fabricação associadas com ativos suspensos, tais como reduzindo o tamanho de partícula do ingrediente ativo e controlando a distribuição do tamanho de partícula do ingrediente ativo, embora mantendo o período de ação longo do inibidor de calicreína plasmática. Uma outra vantagem de composições farmacêuticas de solução aquosa da presente invenção sobre as composições farmacêuticas de suspensão aquosa de Cook *et al.* é o risco muito reduzido de não homogeneidade de uma solução em comparação com uma suspensão.

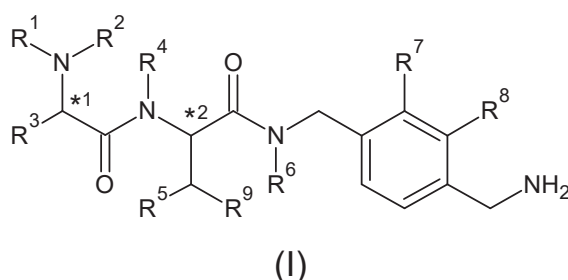
[0012] No presente pedido, o acima mencionado inibidor de calicreína plasmática posteriormente refere-se a um composto de fórmula I como definido abaixo e como descrito em Evans *et al.* ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO 2013/005045).

[0013] Injeção intravítrea das composições da presente invenção resulta em lenta eliminação do ingrediente ativo do humor vítreo. Além disso, particularmente altas concentrações do ingrediente ativo na retina e na coróide são observadas, o que confirma que o ingrediente ativo atinge os tecidos oculares posteriores.

[0014] É, portanto, outro objetivo da invenção fornecer uma composição com adesão melhorada do paciente, reduzindo a frequência

na qual a composição necessita ser administrada a um indivíduo.

[0015] A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica na forma de uma solução aquosa para administração parenteral compreendendo pelo menos um agente de tonicidade não iônica, pelo menos um tampão e um ingrediente ativo, em que o referido ingrediente ativo é um composto de fórmula I



em que:

R¹ é selecionado de H, alquila, -COalquila, -COarila, -COheteroarila, -CO₂alquila, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquila e -SO₂arila;

R² é selecionado de H e alquila;

R³ é selecionado de H, alquila, -(CH₂)_darila, -(CH₂)_eheteroarila, -(CH₂)_fcicloalquila, -(CH₂)_gheterocicloalquila, -CH(cicloalquila)₂ e -CH(heterocicloalquila)₂;

R⁴ e R⁶ são independentemente selecionados de H e alquila;

R⁵ é selecionado de H, alquila, alcóxi e OH;

ou R⁴ e R⁵, junto com os átomos aos quais eles são ligados, podem unir-se para formar uma estrutura de azacicloalquila de 5 ou 6 membros;

R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de H, alquila, alcóxi, CN e halo;

R⁹ é arila ou heteroarila;

R¹⁰ é H ou alquila;

a, b, c, d, e, f e g são independentemente 1, 2 ou 3;

*1 e *2 denotam centros quirais;

alquila é um hidrocarboneto saturado linear tendo até 10 átomos de carbono (C_1 - C_{10}) ou um hidrocarboneto saturado ramificado dentre 3 e 10 átomos de carbono (C_3 - C_{10}); alquila pode opcionalmente ser substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C_3 - C_{10})cicloalquila, (C_1 - C_6)alcóxi, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, flúor e $NR^{11}R^{12}$;

cicloalquila é um hidrocarboneto saturado mono- ou bicíclico dentre 3 e 10 átomos de carbono; cicloalquila pode opcionalmente ser fundida a um grupo arila;

heterocicloalquila é um anel ligado a C ou ligado a N, de 3 a 10 membros, saturado, mono- ou bicíclico, em que o referido anel heterocicloalquila contém, onde possível, 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, NR^{11} e O;

alcóxi é um hidrocarboneto ligado a O linear dentre 1 e 6 átomos de carbono (C_1 - C_6) ou um hidrocarboneto ligado a O ramificado dentre 3 e 6 átomos de carbono (C_3 - C_6); alcóxi pode opcionalmente ser substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C_3 - C_{10})cicloalquila, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, flúor e $NR^{11}R^{12}$;

arila é fenila, bifenila ou naftila; arila pode ser opcionalmente substituída por até 5 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 e $NR^{11}R^{12}$;

heteroarila é um anel aromático, de 5, 6, 9 ou 10 membros, mono- ou bicíclico, contendo, onde possível, 1, 2 ou 3 membros de anel independentemente selecionados de N, NR^{11} , S e O; heteroarila pode ser opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 e $NR^{11}R^{12}$;

R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de H e alquila;

e tautômeros, isômeros, estereoisômeros (incluindo enanti-

ômeros, diastereoisômeros e misturas racêmicas e escalêmicas dos mesmos) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0016] A presente invenção também se refere a métodos para o tratamento de uma doença ou condição mediada por calicreína plasmática compreendendo administração parenteral de uma composição farmacêutica da invenção a um mamífero.

[0017] A doença ou condição mediada por calicreína plasmática pode ser selecionada de acuidade visual prejudicada, retinopatia diabética, permeabilidade vascular retinal associada com retinopatia diabética, edema macular diabético, oclusão vascular retinal, angioedema hereditário, diabetes, pancreatite, hemorragia cerebral, hemorragia cerebral em pacientes hiperglicêmicos, nefropatia, cardiomiopatia, neuropatia, doença do intestino inflamatória, artrite, inflamação, choque séptico, hipotensão, câncer, síndrome da angústia respiratória do adulto, coagulação intravascular disseminada, coagulação sanguínea durante cirurgia de desvio cardiopulmonar e sangramento de cirurgia pós-operatória.

[0018] Preferivelmente, a doença ou condição mediada por calicreína plasmática é selecionado de acuidade visual prejudicada, retinopatia diabética, permeabilidade vascular retinal associada com retinopatia diabética, edema macular diabético e oclusão vascular retinal. Mais preferivelmente, a doença ou condição mediada por calicreína plasmática é permeabilidade vascular retinal associada com retinopatia diabética ou edema macular diabético.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1 Perfil concentração-tempo do tecido ocular composto após única injeção intravítrea bilateral de Composto 1 no Dia 1. Os dados são expressos como dados oculares individuais de um animal por ponto de tempo da amostra.

Figure 2 Perfil concentração-tempo do tecido ocular médio

após injeção intravítrea bilateral de Composto 1 a coelhos nos Dias 1, 29 e 57. Os dados são expressos como dados médios de um animal por ponto de tempo da amostra.

Figure 3 Perfil concentração-tempo do tecido ocular médio (Dias 58 a 99) após única injeção intravítrea bilateral de Composto 1 a macacos nos Dias 1, 29 e 57. Os dados são expressos como dados médios de um animal por ponto de tempo da amostra.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Ingrediente Ativo

[0019] As composições farmacêuticas da invenção são soluções aquosas. Preferivelmente, a composição farmacêutica da invenção atende aos requisitos de USP <788> (Matéria particulada em injeções) para uma injeção de pequeno volume com um volume do recipiente de 2 mL quando medido usando o teste de contagem de partícula microscópica. Os limites de aceitação fornecidas na USP <788> para uma injeção de pequeno volume usando o teste de contagem de partícula microscópica são aqueles nos quais o número de partículas presentes (real ou calculado) em cada unidade discreta testada ou em cada amostra reunida testada não exceda 3000 por recipiente igual a ou maior do que 10 µm e não exceda 300 por recipiente igual a ou maior do que 25 µm.

[0020] Mais preferivelmente, a composição farmacêutica da invenção atende aos requisitos de USP <788> (Matéria particulada em injeções) para uma injeção de grande volume quando medido usando o teste de contagem de partícula microscópica. Os limites de aceitação fornecidas na USP <788> para uma injeção de grande volume usando o teste de contagem de partícula microscópica são aqueles nos quais o número de partículas presentes (real ou calculado) em cada unidade discreta testada ou em cada amostra reunida testada não exceda 12 por mL igual a ou maior que 10 µm e não exceda a 2 per mL igual a ou

maior que 25 μm .

[0021] Mais preferivelmente, a composição farmacêutica da invenção atende aos requisitos de USP <789> (matéria particulada em soluções oftálmicas) quando medido usando o teste de contagem de partícula microscópica. Os limites de aceitação fornecidas na USP <789> usando o teste de contagem de partícula microscópica são aqueles nos quais o número médio de partículas presentes nas unidades testadas não exceda a 50 por mL igual a ou maior do que 10 μm e não excede 5 por mL igual a ou maior que 25 μm e não excede a 2 por mL igual a ou maior que 50 μm .

[0022] As referências a USP <788> e USP <789> aqui se referem à USP <788> e USP <789> em United States Pharmacopeia (USP) 37, NF 32.

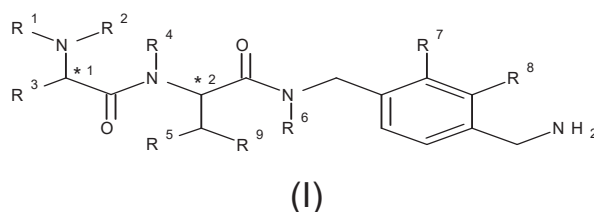
[0023] As composições da invenção são aquosas, porém podem ser pré-formuladas como uma solução estéril não aquosa ou em uma forma seca que pode ser subsequentemente reconstituída com um veículo aquoso adequado (por exemplo, água livre de pirogênio, estéril). Em algumas modalidades a composição pode ser fornecida como uma solução a granel que é também diluída, por exemplo, com água livre de pirogênio, estéril, antes do uso.

[0024] As composições da invenção podem ser hipotônicas, isotônicas ou hipertônicas. As composições da invenção tipicamente têm uma osmolalidade de cerca de 250 a cerca de 350 mOsmol/kg. Por exemplo, as composições podem ter uma osmolalidade de 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 ou 350 mOsmol/kg.

[0025] As composições tipicamente serão em um pH de cerca de 2 a cerca de 10, por exemplo, pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. Preferivelmente, as composições serão em um pH de cerca de 4 a cerca de 8, por exemplo, em um pH de cerca de 5 a cerca de 7,5. Mais preferivelmente, as composições serão em um pH de cerca de 5 a cerca de 6.

[0026] A composição da invenção inclui um inibidor de calicreína plasmática de fórmula I como ingrediente ativo. Tipicamente, o ingrediente ativo está presente na composição em uma concentração de cerca de 5 µg/mL a cerca de 500 µg/mL, ou de cerca de 5 µg/mL a cerca de 300 µg/mL, ou de cerca de 30 µg/mL a cerca de 300 µg/mL, ou de cerca de 5 µg/mL a cerca de 200 µg/mL, ou de cerca de 10 µg/mL a cerca de 200 µg/mL. Em uma modalidade preferida o ingrediente ativo está presente na composição em uma concentração de cerca de 10 µg/mL a cerca de 200 µg/mL. Tipicamente, o ingrediente ativo está presente na composição em uma concentração de cerca de 5 µg/mL, 10 µg/mL, 20 µg/mL, 30 µg/mL, 40 µg/mL, 50 µg/mL, 60 µg/mL, 80 µg/mL, 100 µg/mL, 150 µg/mL, or 200 ug/mL. As concentrações especificadas referem-se à concentração da base livre do inibidor de calicreína plasmática de fórmula I na composição. A base livre do inibidor de calicreína plasmática de fórmula I tem a estrutura representada na fórmula I.

[0027] O ingrediente ativo é um inibidor de calicreína plasmática de fórmula I



em que:

R^1 é selecionado de H, alquila, -COalquila, -COarila, -Cohe-
teroarila, -CO₂alquila, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂
alquila e -SO₂arila;

R^2 é selecionado de H e alquila;

R^3 é selecionado de H, alquila, -(CH₂)_darila, -(CH₂)_ehetero-
arila, -(CH₂)_fcicloalquila, -(CH₂)_gheterocicloalquila, -CH(cicloalquila)₂ e
-CH(heterocicloalquila)₂;

R^4 e R^6 são independentemente selecionados de H e alqui-

la;

R^5 é selecionado de H, alquila, alcóxi e OH;

ou R^4 e R^5 , junto com os átomos aos quais eles são ligados, podem unir-se para formar uma estrutura de azacicloalquila de 5 ou 6 membros;

R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, alquila, alcóxi, CN e halo;

R^9 é arila ou heteroarila;

R^{10} é H ou alquila;

a, b, c, d, e, f e g são independentemente 1, 2 ou 3;

*1 e *2 denotam centros quirais;

alquila é um hidrocarboneto saturado linear tendo até 10 átomos de carbono (C_1 - C_{10}) ou um hidrocarboneto saturado ramificado dentre 3 e 10 átomos de carbono (C_3 - C_{10}); alquila pode opcionalmente ser substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C_3 - C_{10})cicloalquila, (C_1 - C_6)alcóxi, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, flúor e $NR^{11}R^{12}$;

cicloalquila é um hidrocarboneto saturado mono- ou bicíclico dentre 3 e 10 átomos de carbono; cicloalquila pode opcionalmente ser fundida a um grupo arila;

heterocicloalquila é um anel ligado a C ou ligado a N, de 3 a 10 membros, saturado, mono- ou bicíclico, em que o referido anel heterocicloalquila contém, onde possível, 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, NR^{11} e O;

alcóxi é um hidrocarboneto ligado a O linear dentre 1 e 6 átomos de carbono (C_1 - C_6) ou um hidrocarboneto ligado a O ramificado dentre 3 e 6 átomos de carbono (C_3 - C_6); alcóxi pode opcionalmente ser substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C_3 - C_{10})cicloalquila, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, flúor e $NR^{11}R^{12}$;

arila é fenila, bifenila ou naftila; arila pode ser opcionalmen-

te substituída por até 5 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ e NR¹¹R¹²;

heteroarila é um anel aromático, de 5, 6, 9 ou 10 membros, mono- ou bicíclico, contendo, onde possível, 1, 2 ou 3 membros de anel independentemente selecionados de N, NR¹¹, S e O; heteroarila pode ser opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ e NR¹¹R¹²;

R¹¹ e R¹² são independentemente selecionados de H e alquila;

e tautômeros, isômeros, estereoisômeros (incluindo enantiômeros, diastereoisômeros e misturas racêmicas e escalêmicas dos mesmos) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0028] Em algumas modalidades, o inibidor de calicreína plasmática é um composto de fórmula I em que:

R¹ é selecionado de H, alquila, -COalquila, -COarila, -CO₂alquila, -CH₂CH₂OH, -CH₂COOR¹⁰, -CH₂CONH₂, -SO₂alquila e -SO₂arila;

R² é selecionado de H e alquila;

R³ é selecionado de alquila, -CH₂arila, -CH₂cicloalquila e -CH(cicloalquila)₂;

R⁴ e R⁶ são independentemente selecionados de H e alquila;

R⁵ é selecionado de H, alquila e OH;

ou R⁴ e R⁵, junto com os átomos aos quais eles são ligados, podem unir-se para formar uma estrutura de azacicloalquila de 5 ou 6 membros;

R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de H, F e Cl;

R⁹ é arila;

R¹⁰ é H ou alquila;

*1 e *2 denotam centros quirais;

alquila é um hidrocarboneto saturado linear tendo até 6 átomos de carbono (C_1-C_6) ou um hidrocarboneto saturado ramificado dentre 3 e 6 átomos de carbono (C_3-C_6); alquila pode opcionalmente ser substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C_3-C_{10})cicloalquila, (C_1-C_6)alcóxi, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, flúor e $NR^{11}R^{12}$;

cicloalquila é um hidrocarboneto saturado mono- ou bicíclico dentre 3 e 10 átomos de carbono;

alcóxi é um hidrocarboneto ligado a O linear dentre 1 e 6 átomos de carbono (C_1-C_6) ou um hidrocarboneto ligado a O ramificado dentre 3 e 6 átomos de carbono (C_3-C_6); alcóxi pode opcionalmente ser substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C_3-C_{10})cicloalquila, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, flúor e $NR^{11}R^{12}$;

arila é fenila, bifenila ou naftila; arila pode ser opcionalmente substituída por até 5 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 e $NR^{11}R^{12}$;

R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de H e alquila;

e tautômeros, isômeros, estereoisômeros (incluindo enantiômeros, diastereoisômeros e misturas racêmicas e escalêmicas dos mesmos) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0029] Em uma modalidade da invenção, R^1 é selecionado de H, alquila, $-COalquila$, $-COarila$, $-(CH_2)_aOH$, $-(CH_2)_bCOOR^{10}$, $-(CH_2)_cCONH_2$, $-SO_2alquila$ e $-SO_2arila$.

[0030] Em uma modalidade da invenção, R^1 é selecionado de H, alquila, $-COalquila$, $-COarila$, $-(CH_2)_aOH$, $-CH_2COOR^{10}$, $-CH_2CONH_2$, $-SO_2alquila$ e $-SO_2arila$; em que a é 1 ou 2.

Em uma modalidade da invenção, R^1 é selecionado de H, $-COarila$, $-COalquila$, $-CH_2COOH$, $-SO_2Ph$ e $-SO_2CH_3$.

Em uma modalidade da invenção, R^1 é selecionado de H, -

COetila, metila, metilsulfonila, -COfenila, fenilsulfona, -CH₂COOH, -CO-*i*-propila, propila, -CH₂COOCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂OH e -CONaftila.

Em uma modalidade da invenção, R¹ é selecionado de -COalquila e -COfenila.

Em uma modalidade da invenção, R¹ é selecionado de H, -COarila, COheteroarila, -COalquila, -CH₂COOH, -SO₂Ph e -SO₂CH₃.

Em uma modalidade da invenção, R¹ é selecionado de -COalquila, COheteroarila e -COarila.

Em uma modalidade da invenção, R² é selecionado de H e metila.

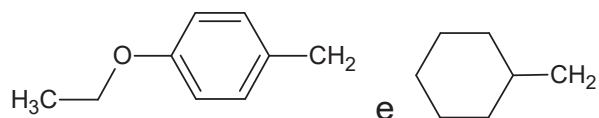
Em uma modalidade da invenção, R² é H.

Em uma modalidade da invenção, R³ é selecionado de alquila, -(CH₂)_darila, -(CH₂)_fcicloalquila e -CH(cicloalquila)₂; em que d e f são, independentemente, 1 ou 2.

[0031] Em uma modalidade da invenção, R³ é selecionado de alquila, -CH₂arila, -CH₂cicloalquila e -CH(cicloalquila)₂.

[0032] Em uma modalidade da invenção, R³ é selecionado de -CH₂arila, -CH₂cicloalquila e -CH(cicloalquila)₂.

[0033] Em uma modalidade da invenção, R³ é selecionado de:



[0034] Em uma modalidade da invenção, R⁴ é selecionado de H e metila.

[0035] Em uma modalidade da invenção, R⁴ é H.

[0036] Em uma modalidade da invenção, R⁵ é selecionado de H, alquila e OH.

[0037] Em uma modalidade da invenção, R⁵ é selecionado de H e OH.

[0038] Em uma modalidade da invenção, R⁵ é H.

[0039] Em uma modalidade da invenção, R^4 e R^5 , junto com os átomos aos quais eles são ligados, unem-se para formar uma porção de pirrolidina.

[0040] Em uma modalidade da invenção, R^4 e R^5 , junto com os átomos aos quais eles são ligados, unem-se para formar uma porção de piperidina.

[0041] Em uma modalidade da invenção, R^6 é selecionado de H e metila.

[0042] Em uma modalidade da invenção, R^6 é H.

[0043] Em uma modalidade da invenção, R^7 é selecionado de H, metila e halo.

[0044] Em uma modalidade da invenção, R^7 é selecionado de H, F e Cl.

[0045] Em uma modalidade da invenção, R^7 é H.

[0046] Em uma modalidade da invenção, R^8 é selecionado de H, metila e halo.

[0047] Em uma modalidade da invenção, R^8 é selecionado de H, F e Cl.

Em uma modalidade da invenção, R^8 é selecionado de H e F.

[0048] Em uma modalidade da invenção, R^8 é H.

[0049] Em uma modalidade da invenção, R^9 é arila.

[0050] Em uma modalidade da invenção, R^9 é selecionado de fenila e naftila, em que fenila pode ser opcionalmente substituída por até 3 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ e NR¹¹R¹².

[0051] Em uma modalidade da invenção, R^9 é fenila, em que fenila pode ser opcionalmente substituída por até 2 substituintes independentemente selecionados de alquila, halo e CF₃.

[0052] Em uma modalidade da invenção, R^9 é selecionado de feni-

la, 1-naftaleno, 2,4-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 3,4-difluorofenila, 4-clorofenila, 4-trifluorometilfenila e 4-etoxifenila.

[0053] Em uma modalidade da invenção, R⁹ é selecionado de fenila, heteroarila e naftila, em que fenila pode ser opcionalmente substituída por até 3 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ e NR¹¹R¹².

[0054] Em uma modalidade da invenção, R⁹ é selecionado de fenila, 1-naftaleno, 3,4-diclorofenila, 3,4-difluorofenila, 4-clorofenila, 4-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-trifluorometilfenila, pirid-3-ila, pirid-2-ila, pirid-4-ila, benzotiofen-3-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, indol-3-ila e tiazol-4-ila.

[0055] Em uma modalidade da invenção, R¹⁰ é H ou metila.

[0056] Em uma modalidade da invenção, a configuração estereoquímica sobre o centro quiral *1 é *R*.

[0057] Em uma modalidade da invenção, a configuração estereoquímica sobre o centro quiral *2 é *S*.

[0058] Em uma modalidade da invenção, a é 2 e b, c, d, e, f e g são 1.

[0059] Em uma modalidade da invenção, a é 2 e b, c, d, e, f, g, h, j, l e m são 1.

[0060] Em uma modalidade da invenção, k é 0 ou 1.

[0061] Em modalidades preferidas, o ingrediente ativo é um composto selecionado de:

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclo-hexil-etilamino}-acético;

(S)-N-(4-Aminometil-3-fluoro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propioni-

lamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-Aminometil-2-cloro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-propionamida;

(S)-N-(4-Aminometil-3-cloro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida;

Ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclo-hexil-etil)-metil-amino)-acético;

(S)-N-(4-Aminometil-3-fluoro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isobutiramida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido naftaleno-1-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;

(R)-2-Amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-hidróxi-2-fenil-etil]-3-(4-etóxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-nicotinamida;

(2S,3S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionila-

mino-propionilamino]-3-hidróxi-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-3-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclo-hexanocarboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;

(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-benzenesulfonilamino)-3-(4-etóxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2-cloro-benzamida

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metóxi-benzamida;

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino

-acetylaminio)-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2-metil-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2,6-dicloro-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-5,6-dicloro-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico;

3-Cloro-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;

4-Metil-tiazol-5-ácido carboxílico [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido furan-2-carboxílico;

3-metil-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2-metóxi-isonicotinamida;

3-Metil-1H-pyrrole-2-ácido carboxílico [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzil-

carbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida;

3-Amino-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(4-metóxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcar-

bamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-cloro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarba-
 moil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarba-
 moil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metóxi-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarba-
 moil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarba-
 moil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metóxi-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-
 etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarba-
 moil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarba-
 moil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcar-
 bamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-
 etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcar-
 bamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarba-
 moil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-
 etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etóxi

-fenil)-2-propionilamino-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

3-Cloro-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

3-Metil-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-

2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-hidróxi-2-fenil-

etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-hidróxi-2-fenil-
etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofeno-2-car-
boxílico; e

N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0062] Em modalidades particularmente preferidas, o ingrediente ativo é N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarba-
moil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida é um inibidor de calicreína plasmática. Em uma modalidade mais preferida, o ingrediente ativo é cloridrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida.

[0063] Os compostos usados na invenção podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos, especialmente aqueles descritos por Evans *et al.* ("Benzilamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), usando materiais apropriados. Além disso, utilizando estes procedimentos, alguém versado na técnica pode facilmente preparar compostos adicionais que podem ser usados nas composições da invenção.

[0064] Os compostos usados na invenção podem ser isolados na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, tais como aqueles descritos aqui. O sal farmaceuticamente aceitável é tipicamente um sal de cloridrato.

Excipientes

[0065] As composições da presente invenção são adaptadas para administração parentérica. Em particular, as composições da presente invenção podem ser adaptadas para injeção no olho. Mais particular-

mente, as composições da presente invenção podem ser adaptadas para injeção intravítrea.

[0066] As composições da invenção incluem um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. O termo 'excipiente' é usado aqui para descrever qualquer ingrediente que não seja o ingrediente ativo que pode conferir uma característica funcional (por exemplo, injetabilidade, aumento da estabilidade, controle da taxa de liberação do fármaco) e/ou uma característica não funcional (por exemplo, auxiliar de processamento ou diluente) às formulações. A escolha do excipiente dependerá em grande medida de fatores como o modo particular de administração, o efeito do excipiente na solubilidade e estabilidade e a natureza da forma de dosagem.

[0067] As composições da invenção incluem pelo menos um tampão. A utilização de um tampão pode minimizar as flutuações no pH, o que pode melhorar a estabilidade e/ou melhorar a tolerabilidade da composição em um indivíduo após a administração. Os tampões adequados que podem ser utilizados nas composições da invenção incluem histidina, acetato, citrato, cacodilato, bis-tris, maleato, piperazina, MES (ácido 2-(N-morfolino)etanossulfônico), tartarato, lactato; succinato; sulfato; fosfato; alanina; imidazol; arginina e asparagina. Normalmente, o tampão é selecionado de histidina, maleato e citrato. De preferência, o tampão é histidina. O pH do tampão estará tipicamente entre cerca de 2 e cerca de 10, por exemplo, cerca de pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. Normalmente, o pH do tampão estará entre cerca de 4 e cerca de 8. De preferência, o pH do tampão estará entre cerca de 5 e cerca de 7.5. Mais preferivelmente, o pH do tampão estará a um pH entre cerca de 5 e cerca de 6. Em uma modalidade, o tampão não é PBS (solução salina tamponada com fosfato).

[0068] O pH do tampão pode ser ajustado pela adição de um ácido ou de uma base. Por exemplo, o pH do tampão pode ser ajustado com

ácido clorídrico. Os tampões referidos nesta invenção também tendem a incluir sais do tampão. Por exemplo, o tampão histidina inclui o tampão cloridrato de histidina.

[0069] As composições da invenção compreendem um tampão em uma quantidade de cerca de 0,0001 % a cerca de 1 %, ou de cerca de 0,001 % a cerca de 0,32 %, opcionalmente de cerca de 0,01 % a cerca de 0,16 %. Preferencialmente, as composições da invenção compreendem um tampão em uma quantidade de cerca de 0,01 % a cerca de 0,08 % em peso da composição. Tipicamente, as composições da invenção compreendem um tampão em uma quantidade de cerca de 0,01 %, 0,02 %, 0,03 % ou 0,04 % em peso da composição.

[0070] As composições da invenção incluem pelo menos um agente de tonicidade não iônica. A utilização de um agente de tonicidade não iônica permite o controle da osmolaridade da composição. O agente de tonicidade não iônica é tipicamente um carboidrato e é preferivelmente um açúcar. O agente de tonicidade não iônica pode ser selecionado do grupo que compreende glicerina; açúcares, por exemplo, glicose, manitol, sorbitol, trealose, dextrose, lactose, maltose, frutose, sacarose e inositol; hidroxietil amido, por exemplo, heta-amido e penta-amido. O agente de tonicidade não iônica é tipicamente dextrose ou trealose. Preferivelmente, o agente de tonicidade não iônica é a trealose.

[0071] As composições da invenção podem ser livres, ou substancialmente livres, de solução salina. As composições da invenção são preferivelmente livres de solução salina tamponada com fosfato.

[0072] As composições da invenção podem conter histidina como tampão e dextrose ou trealose como agente de tonicidade não iônica e podem opcionalmente estar livres, ou substancialmente livres de solução salina tamponada com fosfato.

[0073] As composições da invenção podem ser hipotônicas, isotô-

nicas ou hipertônicas. Pode ser desejável que uma composição para injeção intravítrea seja isotônica ao vítreo, ou seja, tenha a mesma osmolalidade efetiva que o vítreo, de modo a não perturbar o equilíbrio de fluidos do vítreo e dos tecidos circundantes.

[0074] As composições da invenção compreendem um agente não iônico de tonicidade em uma quantidade de cerca de 0,1 % a cerca de 30 % em peso da composição, por exemplo, cerca de 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % ou 30 % em peso da composição. Tipicamente, as composições da invenção compreendem um agente de tonicidade não iônica em uma quantidade de cerca de 1 % a cerca de 20 %, ou de cerca de 5 % a cerca de 15 %, ou de cerca de 7 % a cerca de 12 % em peso da composição, ou de cerca de 8 % a cerca de 10 % em peso da composição. Tipicamente, as composições da invenção compreendem um agente de tonicidade não iônica em uma quantidade de cerca de 8 %, 9 % ou 10 % em peso da composição.

[0075] As composições da invenção têm tipicamente uma osmolaridade de cerca de 250 a cerca de 350 mOsmol/kg. Por exemplo, as composições podem ter uma osmolaridade de 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 ou 350 mOsmol/kg. A pessoa versada entenderá que a quantidade de agente de tonicidade não iônica usada pode variar dependendo da escolha particular do agente e dos outros componentes na composição.

[0076] A composição pode incluir um tensoativo não iônico, como ésteres carboxílicos, ésteres de polietilenoglicol, ésteres de glicol de ácidos graxos, álcoois alifáticos etoxilados, tensoativos de polioxietileno, ésteres de sorbitol, derivados etoxilados de ésteres de sorbitol, ésteres de glicol de ácidos graxos e poloxâmeros. Os tensoativos de polioxietileno incluem ésteres de ácidos graxos polioxietilenossorbitanos, que também são referidos como polissorbatos, por exemplo, polissor-

bato 80 (polioxietilenossorbitano mono-oleato, Tween® 80), polissorbato 40 (polioxietilenossorbitano monopalmitato, Tween® 40) e polissorbato 20 (polissorbato 20), polissorbato 20 (polissorbato 20). De preferência, o tensoativo não iônico é um éster de ácido graxo de polioxietilenossorbitano. Mais preferivelmente, o tensoativo não iônico é o polissorbato 20.

[0077] Alternativamente, as composições da invenção podem ser livres ou substancialmente livres de tensoativos não iônicos, como ésteres carboxílicos, ésteres de polietilenoglicol, ésteres de glicol de ácidos graxos, álcoois alifáticos etoxilados, tensoativos de polioxietileno, ésteres de sorbitol, derivados etoxilados de ésteres de sorbitol, ésteres de glicol de ácidos graxos e po-loxâmeros. Os tensoativos de polioxietileno incluem ésteres de ácidos graxos de polioxietilenossorbitano, que também são referidos como polissorbatos, por exemplo, polissorbato 80 (polioxietilenossorbitano mono-oleato, Tween® 80), polissorbato 40 (polioxietilenossorbitano monopalmitato, Tween® 40) e polissorbato 20 (polioxietilato). As composições da invenção são preferivelmente livres de polissorbato, por exemplo, polissorbato 20.

[0078] As composições da invenção podem conter histidina como tampão e dextrose ou trealose como agente de tonicidade não iônica e podem opcionalmente ser livres ou substancialmente livres de polissorbato, por exemplo, polissorbato 20.

[0079] A composição pode incluir um antioxidante, como acetona, bissulfito de sódio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, cisteína, cisteinato HCl, ditionito sódico, ácido gentísico, ácido gentísico etanolamina, glutamato monossódico, formaldeído sulfoxilato de sódio, metabissulfito potássico, metabissulfito sódico, monotioglicerol, propil galato, sulfito sódico, tioglicolato sódico ou ácido ascórbico. Alternativamente, em particular para uso intraocular da composição, o envelhecimento da embalagem pode ser configurado de uma maneira que

controla o potencial de oxidação da composição, incluindo, por exemplo, a purga com um gás inerte durante a fabricação.

[0080] Nas composições da invenção, o ingrediente ativo pode ter uma meia-vida, $t_{1/2}$, em humor vítreo de pelo menos cerca de 1 dia, por exemplo, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 5 dias ou cerca de 7 dias ou mais. Nas composições da invenção, o ingrediente ativo pode ter uma $t_{1/2}$ em humor vítreo de menos de cerca de 40 dias, por exemplo, menos de 30 dias, menos de 20 dias. Nas composições da invenção, o ingrediente ativo pode ter uma $t_{1/2}$ em humor vítreo entre cerca de 1 dia e cerca de 40 dias, por exemplo, entre cerca de 3 dias e cerca de 30 dias, ou cerca de 5 dias e cerca de 20 dias.

[0081] Nas composições da invenção, o ingrediente ativo pode ter uma meia-vida, $t_{1/2}$, na retina de pelo menos cerca de 1 dia, por exemplo, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 5 dias ou cerca de 7 dias ou mais. Nas composições da invenção, o ingrediente ativo pode ter uma $t_{1/2}$ na retina de menos de cerca de 40 dias, por exemplo, menos de 30 dias, menos de 20 dias. Nas composições da invenção, o ingrediente ativo pode ter uma $t_{1/2}$ na retina entre cerca de 1 dia e cerca de 40 dias, por exemplo, entre cerca de 3 dias e cerca de 30 dias, ou cerca de 5 dias e cerca de 20 dias.

[0082] Nas composições da invenção, o ingrediente ativo pode ter uma meia-vida, $t_{1/2}$, no complexo retina-coroide de pelo menos cerca de 1 dia, por exemplo, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 5 dias ou cerca de 7 dias ou mais. Nas composições da invenção, o ingrediente ativo pode ter uma $t_{1/2}$ no complexo retina-coroide de menos de cerca de 40 dias, por exemplo, menos de 30 dias, menos de 20 dias. Nas composições da invenção, o ingrediente ativo pode ter uma $t_{1/2}$ no complexo retina-coroide entre cerca de 1 dia e cerca de 40 dias, por exemplo, entre cerca de 3 dias e cerca de 30 dias, ou cerca de 5 dias e cerca de 20 dias.

Agentes terapêuticos adicionais

[0083] As composições da invenção podem incluir um ou mais outros agentes terapêuticos. Por exemplo, as composições podem incluir um ou mais dentre um agente que inibe o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), um agente que inibe o fator de crescimento endotelial (VEGF) e um agente que inibe integrinas, por exemplo, integrina alfa5beta1. As composições também podem incluir um ou mais esteroides. As composições também podem incluir outros agentes que inibem a calicreína plasmática e/ou outros inibidores da inflamação. A composição também pode incluir antagonistas de bradicinina, por exemplo, antagonistas do receptor de bradicinina B2, como o fármaco icatibante.

[0084] Exemplos específicos de agentes terapêuticos que podem ser incluídos nas composições da invenção incluem aqueles descritos em EP2281885A e por S. Patel in Retina, junho de 2009; 29 (6 Suppl): S45-8.

[0085] Em algumas modalidades, o inibidor de calicreína plasmática da fórmula I e um ou mais outros agentes terapêuticos podem existir na mesma composição farmacêutica de solução aquosa. Em outras modalidades, o inibidor de calicreína plasmática de fórmula I e um ou mais outros agentes terapêuticos podem existir em diferentes composições farmacêuticas (uma das quais é uma composição farmacêutica em solução aquosa). As composições podem ser administradas separadamente, sequencialmente ou simultaneamente.

Administração, tratamentos médicos e usos

[0086] A invenção também fornece um método para o tratamento de uma doença ou condição mediada por calicreína plasmática compreendendo a administração parentérica de uma composição farmacêutica da invenção a um mamífero.

[0087] A invenção também fornece uma composição farmacêutica

da invenção para uso no tratamento de uma doença ou condição mediada pela calicreína plasmática.

[0088] A invenção também fornece o uso de uma composição farmacêutica da invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição mediada pela calicreína plasmática, em que o referido tratamento compreende a administração de uma composição farmacêutica da invenção.

[0089] Os usos e métodos são úteis para o tratamento de uma doença ou condição mediada pela calicreína plasmática. Por exemplo, os usos e métodos são úteis para o tratamento da acuidade visual prejudicada, retinopatia diabética, permeabilidade vascular da retina associada à retinopatia diabética, edema macular diabético, oclusão vascular da retina, angioedema hereditário, diabetes, pancreatite, hemorragia cerebral, hemorragia cerebral em pacientes hiperglicêmicos, nefropatia, cardiomiopatia, neuropatia, doença inflamatória intestinal, artrite, inflamação, choque séptico, hipotensão, câncer, síndrome da angústia respiratória do adulto, coagulação intravascular disseminada, coagulação sanguínea durante a cirurgia de *bypass* cardiopulmonar e sangramento da cirurgia pós-operatória. Preferivelmente, os usos e métodos são úteis para o tratamento de acuidade visual prejudicada, retinopatia diabética, permeabilidade vascular da retina associada à retinopatia diabética, edema macular diabético e oclusão vascular da retina. Mais preferivelmente, os usos e métodos são úteis para o tratamento da permeabilidade vascular da retina associada à retinopatia diabética ou edema macular diabético. Em algumas modalidades, os usos e métodos são úteis para o tratamento de complicações microvasculares de um estado de doença.

[0090] As composições da invenção são adequadas para administração parentérica. Por conseguinte, os compostos da invenção podem ser administrados diretamente, por exemplo, na corrente sanguínea,

no tecido subcutâneo, no músculo, no olho ou em um órgão interno.

[0091] Os meios adequados para administração parentérica incluem injeção intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraniana, intramuscular, intrassinovial, subcutânea, intravenosa, intravítrea, injeção intravítrea(intravitreal) ou intravítrea(intravitreous). Em algumas modalidades, as composições podem ser administradas por incisão cirúrgica no tecido subcutâneo, tecido muscular ou diretamente em órgãos específicos.

[0092] Em uma modalidade preferida, a composição é administrada por injeção intravítrea. Para melhorar a adesão do paciente ao administrar as composições por injeção intravítrea, é preferível administrar a composição relativamente pouco frequente. Por exemplo, a composição pode ser administrada de cerca de uma vez a cada duas semanas a cerca de uma vez a cada 6 meses, por exemplo, de cerca de uma vez por mês a cerca de uma vez a cada 6 meses, ou cerca de uma vez por mês, ou cerca de a cada dois meses, três meses, quatro meses ou cinco meses. Preferivelmente, a composição será administrada uma vez a cada mês ou uma vez a cada dois meses ou uma vez a cada três meses. Opcionalmente, a composição será administrada uma vez por mês.

[0093] Os dispositivos adequados para administração parentérica incluem injetores de agulha (incluindo microagulhas), injetores sem agulha e técnicas de infusão.

[0094] Em algumas modalidades, os usos e métodos envolvem a terapia de combinação. Por exemplo, os usos e métodos podem ainda compreender o tratamento a laser da retina. É conhecida a combinação de terapia a laser com injeção intravítrea de um inibidor de VEGF para o tratamento de edema macular diabético (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular

edema". Ophthalmology. 27 April 2010).

[0095] Está previsto que as composições da invenção tomem a forma de soluções aquosas estéreis. A preparação de formulações parentéricas sob condições estéreis, por exemplo, por liofilização e reconstituição, pode ser facilmente realizada usando técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Por exemplo, um método adequado para esterilizar as composições da presente invenção pode ser esterilização terminal ou filtração estéril seguida por acabamento asséptico. O método de esterilização terminal, a filtragem estéril e o processamento asséptico são descritos em US Pharmacopeia USP<1211> Sterilization and Sterility Assurance of Compendial Articles e a esterilização terminal é também descrita em US Pharmacopeia USP <1222> Terminally Sterilized Pharmaceutical Products-Parametric Release. (Veja, United States Pharmacopeia (USP) 37, NF 32).

[0096] As composições podem ser administradas ao paciente sob a supervisão de um médico assistente.

Processos

[0097] A presente invenção refere-se ainda a processos para preparar composições farmacêuticas da invenção.

[0098] Em uma modalidade, um método para preparar a composição farmacêutica da invenção é fornecido, compreendendo as etapas de

(a) preparar uma solução de pelo menos um agente de tonicidade não iônica e pelo menos um tampão em água;

(b) dissolver um composto de fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, na solução preparada na etapa (a); em que o pelo menos um agente de tonicidade não iônica, o pelo menos um tampão e o composto de fórmula I são como aqui definidos.

[0099] Preferivelmente, a água utilizada na etapa (a) é água estéril

para injeção.

[00100] O método pode ainda compreender a etapa de:

(c) adicionar uma solução aquosa de pelo menos um agente de tonicidade não iônica e pelo menos um tampão à solução preparada na etapa (b); e/ou

(d) esterilizar a solução.

[00101] Preferivelmente, a esterilização na etapa (d) é realizada por filtração estéril.

[00102] A presente invenção também fornece um método para preparar a composição farmacêutica da invenção, compreendendo adicionar água a uma formulação não aquosa compreendendo pelo menos um agente de tonicidade não iônica, pelo menos um tampão e um ingrediente ativo, em que o referido ingrediente ativo é um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e em que o pelo menos um agente de tonicidade não iônica, o pelo menos um tampão e o composto de fórmula I são como aqui definidos.

Definições

[00103] O termo "aquoso" significa que a composição inclui água como um solvente. Tipicamente, o teor da água na composição é superior ou igual a cerca de 35 % em peso, preferivelmente mais de cerca de 50 % em peso da composição, por exemplo, mais do que cerca de 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % ou 99 % em peso da composição.

[00104] O termo "compreendendo" abrange "incluindo" bem como "consistindo", por exemplo, uma composição "compreendendo" X pode consistir exclusivamente em X ou pode incluir algo adicional, por exemplo, X + Y.

[00105] A palavra "substancialmente" não exclui "completamente" por exemplo, uma composição que é "substancialmente livre" de Y pode ser completamente livre de Y. Onde necessário, a palavra "subs-

tancialmente" pode ser omitida da definição da invenção.

[00106] O termo "cerca de" em relação a um valor numérico x é opcional e significa, por exemplo, $x \pm 10\%$.

[00107] O termo "alquila" inclui resíduos de hidrocarboneto saturados, incluindo:

- grupos lineares até 10 átomos de carbono (C_1 - C_{10}) ou de até 6 átomos de carbono (C_1 - C_6) ou de até 4 átomos de carbono (C_1 - C_4). Exemplos de tais grupos alquila incluem, porém, não estão limitados a, C_1 -metila, C_2 -etila, C_3 -propila e C_4 -n-butila;

- grupos ramificados dentre 3 e 10 átomos de carbono (C_3 - C_{10}) ou de até 7 átomos de carbono (C_3 - C_7) ou de até 4 átomos de carbono (C_3 - C_4). Exemplos de tais grupos alquila incluem, porém, não estão limitados a, C_3 -isopropila, C_4 -sec-butila, C_4 -isobutila, C_4 -terc-butila e C_5 -neopentila;

cada qual opcionalmente substituído como indicado acima.

[00108] O termo "alcóxi" inclui resíduos de hidrocarboneto ligados a O, incluindo:

- grupos lineares dentre 1 e 6 átomos de carbono (C_1 - C_6) ou dentre 1 e 4 átomos de carbono (C_1 - C_4). Exemplos de tais grupos alcóxi incluem, porém, não estão limitados a, C_1 -metóxi, C_2 -etóxi, C_3 -n-propóxi e C_4 -n-butóxi;

- grupos ramificados dentre 3 e 6 átomos de carbono (C_3 - C_6) ou dentre 3 e 4 átomos de carbono (C_3 - C_4). Exemplos de tais grupos alcóxi incluem, porém, não estão limitados a, C_3 -isopropóxi e C_4 -sec-butóxi e terc-butóxi;

cada qual opcionalmente substituído como indicado acima.

[00109] A menos que de outra maneira declarado, o halo é selecionado dentre Cl, F, Br e I.

[00110] Cicloalquila é como definido acima. Os grupos cicloalquila podem conter de 3 a 10 átomos de carbono, ou de 4 a 10 átomos de

carbono, ou de 5 a 10 átomos de carbono, ou de 4 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila monocíclicos adequados incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila. Exemplos de grupos cicloalquila bicíclicos adequados incluem deca-hidronaftaleno e octa-hidro-1H-indeno. Exemplos de grupos cicloalquila adequados, quando fundidos com arila, incluem indanila e 1,2,3,4-tetra-hidronaftila.

[00111] O heterocicloalquila é como definido acima. Exemplos de grupos heterocicloalquila adequados incluem oxiranila, aziridinila, azetidínila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, N-metilpiperidinila, morfolinila, N-metil morfolinila, piperazinila, N-metil-piperazinila, azepanila, oxazepanila e diazepanila.

[00112] Arila é como definido acima. Tipicamente, a arila será opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes. Substituintes opcionais são selecionados a partir dos mencionados acima. Exemplos de grupos arila adequados incluem fenila e naftila (cada qual opcionalmente substituída como indicado acima).

[00113] Heteroarila é como definido acima. Exemplos de grupos heteroarila adequados incluem tienila, furanila, pirrolila, pirazolila, imidazoíla, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, tetrazolila, piridinila, piridazinila, piridimidinila, pirazinila, indolila, benzimidazolila, benzotriazolila, quinolinila e isoquinolinila (opcionalmente substituídas como indicado acima).

[00114] O termo "ligado a C", tal como em "heterocicloalquila ligado a C", significa que o grupo heterocicloalquila está ligado ao restante da molécula através de um átomo de carbono do anel.

[00115] O termo "ligado a N", tal como em "heterocicloalquila ligado a N", significa que o grupo heterocicloalquila está ligado ao restante da molécula através de um átomo de nitrogênio no anel.

[00116] O termo "ligado a O", tal como em "resíduo de hidrocarbo-

neto ligado a O", significa que o resíduo de hidrocarboneto é unido ao restante da molécula através de um átomo de oxigênio.

[00117] Em grupos tais como -COalquila e $-(CH_2)_bCOOR^{10}$, "-" indica o ponto de ligação do grupo substituinte ao restante da molécula.

[00118] "Sal farmacologicamente aceitável" significa um sal fisiologicamente ou toxicologicamente tolerável e inclui, quando apropriado, sais de adição de bases farmacologicamente aceitáveis e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Por exemplo (i) onde um composto contém um ou mais grupos ácidos, por exemplo, grupos carbóxi, os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis que podem ser formados incluem sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio e amônio ou sais com aminas orgânicas, tais como dietilamina, N-metil-glicamina, dietanolamina ou aminoácidos (por exemplo, lisina) e similares; (ii) onde um composto contém um grupo básico, tal como um grupo amino, sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis que podem ser formados incluem cloridratos, bromidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartaratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, benzenossulfonatos, naftalenodissulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, canforatos, xinafoatos, p-acetamidobenzoatos, di-hidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbatos, oleatos, bissulfatos e similares.

[00119] Hemissais de ácidos e bases também podem ser formados, por exemplo, sais de hemissulfato e hemicálcio.

[00120] Para uma revisão dos sais adequados, veja "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

[00121] "Profármaco" refere-se a um composto que é conversível *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise, redução ou oxidação) em um composto da invenção. Grupos adequados para a formação de profármacos são descritos em 'The Practice of Medicinal

Chemistry, 2nd Ed. pp561-585 (2003) e em F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, **18**, 379.

[00122] Onde os compostos utilizados nas composições da invenção existem em uma ou mais formas geométricas, óticas, enantioméricas, diastereoméricas e tautoméricas, incluindo, porém, não limitadas a, formas cis e trans, formas E e Z, formas R, S e meso, formas ceto e enol, então, a menos que seja indicado de outra forma, uma referência a um composto particular inclui todas tais formas isoméricas, incluindo racêmicas e outras misturas das mesmas. Onde apropriado, tais isômeros podem ser separados de suas misturas pela aplicação ou adaptação de métodos conhecidos (por exemplo, técnicas cromatográficas e técnicas de recristalização). Onde apropriado, tais isômeros podem ser preparados pela aplicação ou adaptação de métodos conhecidos (por exemplo, síntese assimétrica).

[00123] Uma referência a um composto específico também inclui todas as variantes isotópicas.

[00124] No contexto da presente invenção, as referências aqui apresentadas a "tratamento" incluem referências ao tratamento curativo, paliativo e profilático.

MODOS DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

[00125] A invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos. Será apreciado que os exemplos são apenas para fins ilustrativos e não se destinam a limitar a invenção como descrito acima. A modificação dos detalhes pode ser feita sem se afastar do escopo da invenção. Nos exemplos a seguir, as seguintes abreviações e definições são usadas:

aq	Solução aquosa
hrs	Horas
IPA	isopropanol
Me	Metila

MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
Min	Minutos
QS	Quantum satis (quantidade suficiente)
Ph	Fenila
RRT	Tempo de retenção relativo
SWFI	Água esterilizada para injeção
rt	temperatura ambiente

Osmolalidade

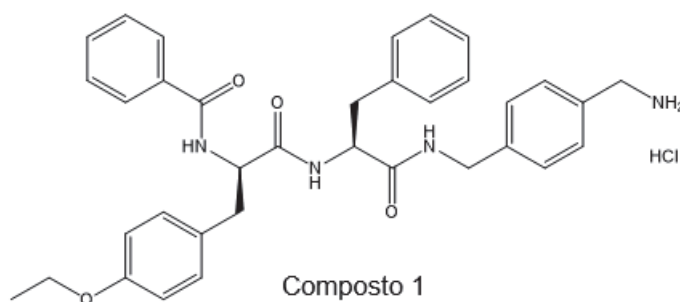
[00126] A osmolalidade foi determinada usando um osmômetro calibrado em conformidade com a USP<785> (depressão no ponto de congelamento). (Veja, United States Pharmacopeia (USP) 37, NF 32).

Matéria particulada

[00127] A matéria particulada nas composições farmacêuticas foi medida usando o teste de contagem microscópica de partículas descrito em USP <789> (Matéria particulada em soluções oftálmicas) (Veja, United States Pharmacopeia (USP) 37, NF 32).

Exemplos sintéticos

[00128] Os compostos de fórmula I podem ser preparados de acordo com os métodos descritos em Evans et al. ("Derivados de benzilamina como inibidores da calicreína plasmática" WO2013/005045). Clo-ridrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida ("Composto 1") pode ser fabricado usando métodos descritos em WO2014/006414. A estrutura do Composto 1 é mostrada abaixo:



Concentrações

[00129] As concentrações e os níveis de dose definidos nos exemplos abaixo são baseadas na quantidade de base livre do Composto 1.

Exemplo 1:

[00130] Formulações de 10, 30, 100 µg/mL de solução do Composto 1 em polissorbato 20 a 0,01 %, trealose a 8,7 %, histidina a 0,155 % (10 mM), QS SWFI foram preparadas e dosadas em 0,5, 1,5, 5 µg/olho. Mais detalhes são fornecidos abaixo.

Preparação do veículo

[00131] Exaustor e material de laboratório foram higienizados com IPA a 70 %. Ácido clorídrico (5,00 mL) foi preparado até o volume (50,0 mL) com água estéril para injeção (SWFI). O polissorbato 20 (5,00 g) foi preparado até o volume (50,0 mL) com SWFI.

[00132] A trealose (43,53 g), a histidina (0,78 g), o ácido clorídrico diluído previamente preparado (2,06 mL) e a solução de polissorbato 20 previamente preparada (0,50 mL) foram dissolvidas em SWFI e preparadas até o volume (500,0 mL). A solução foi filtrada a vácuo através de aparelho estéril.

Preparações de Dose

[00133] O Composto 1 e o veículo foram removidos do refrigerador e deixados chegar à temperatura ambiente.

[00134] 150 mL do veículo foram filtrados estéreis como a primeira etapa na preparação da formulação da dose.

[00135] Três amostras separadas de 5 mg do Composto 1 foram

pesadas e colocadas em três recipientes estéreis separados. Um volume (aproximadamente 20 mL) de veículo foi adicionado a cada recipiente estéril, em que o volume (em mL) é equivalente a cerca de 4 x a massa (em mg) do composto 1 de base livre por recipiente estéril, para produzir uma solução saturada em cada recipiente estéril. Uma barra de agitador magnético foi adicionada a cada solução saturada e o recipiente foi colocado em um agitador magnético à temperatura ambiente por aproximadamente 72 horas. Cada solução saturada foi centrifugada e os sobrenadantes filtrados através de um filtro de PVDF de 0,22 µm. Os primeiros 1 mL de filtrado foram descartados.

[00136] As três soluções filtradas resultantes separadas foram equivalentes a aproximadamente 100 µg/mL. Uma das soluções filtradas resultantes foi retida para ser usada como a formulação de dose de 100 µg/mL.

[00137] 6 mL da segunda das três soluções filtradas resultantes de 100 µg/mL foram diluídos com 14 mL do veículo filtrado para produzir uma solução filtrada de 30 µg/mL.

[00138] 2 mL do terceiro das três soluções filtradas resultantes de 100 µg/mL foram diluídos com 18 mL do veículo filtrado para produzir uma solução filtrada de 10 µg/mL.

Amostragem e Análise de Artigos de Teste Formulados

[00139] No dia da administração da dose (Dia 1), amostras duplicadas de 1 mL foram obtidas dos estratos superior, médio e inferior de cada concentração de formulação do Composto 1. Todas as amostras de formulação de dose foram refrigeradas (2 a 8 °C) antes da análise. Um conjunto de amostras de cada concentração de formulação do Composto 1 foi analisado quanto à concentração e homogeneidade do artigo de teste no veículo. O outro conjunto de amostras duplicadas foi armazenado refrigerado (2 a 8 °C) até os resultados serem obtidos e considerados aceitáveis.

[00140] Os resultados da concentração foram de 90,4 a 105 % da reivindicação do rótulo.

Estudo Farmacocinético

[00141] Quinze coelhos Dutch-belted machos experimentalmente ingênuos, com aproximadamente 7 meses de idade e pesando 1,7 a 2,3 quilogramas no início do estudo foram designados para grupos de tratamento, como mostrado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Identificação do Grupo

Grupo	Nível* de Dose (µg/olho)	Volume de Dose (mL/olho)	Concentração* de Dosagem (µg/mL)	Número de Animais
				Machos
1. Composto 1 Dose baixa	0,5	0,05	10	5
2. Composto 1 Dose média	1,5	0,05	30	5
3. Composto 1 Dose alta	5	0,05	100	5

*Concentrações e os níveis de dose foram expressos como forma de base livre do artigo de teste.

[00142] Os animais receberam uma injeção intravítrea bilateral única das formulações farmacêuticas de solução aquosa do Composto 1 uma no Dia 1. Nos sacrifícios terminais programados nos Dias 2, 5, 8, 15 e 29, um animal/grupo nos Grupos 1-3 tiveram ambos os olhos colhidos na necropsia e dissecados para isolar o seguinte para análise da concentração do Composto 1: humor aquoso, humor vítreo e coróide/retina (ou complexo de tecido de retina-coroide). As concentrações de tecido retiniano e coróide são mostradas na Figura 1. Os dados de AUC, C_{máx} e t_{1/2} estão resumidos nas Tabelas 5, 6 e 7, respectivamente.

Exemplo 2

[00143] A formulação de 100 µg/mL de solução do Composto 1 em trealose a 9,8 %, histidina a 0,03 % (2 mM), em SWFI foi preparada e

dosada a 5 µg/olho em intervalos mensais. As concentrações de fluido e tecido ocular do Composto 1 foram caracterizadas após múltiplas injeções intravítreas bilaterais em ambos os olhos de coelhos Dutch Belted, ou em um único olho de macacos cinomolgos. Mais detalhes são fornecidos abaixo.

Preparação de formulações em solução de 10, 30, 100 e 300 µg/mL do Composto 1

[00144] Uma solução de trealose a 9,8 % em p/p e solução tampão de histidina 2 mM é preparada dissolvendo L-histidina (1,09 g) e di-hidrato de trealose (356,7 g) em SWFI (3270 g) com agitação. O pH do tampão é ajustado usando solução de HCl 1,0 N, conforme necessário e diluído para 3640 g com SWFI para produzir a solução tampão. O composto 1 (0,340 g) é dissolvido na solução tampão de trealose-histidina (2800 g) com estator de rotor de alta energia misturando a 40 °C por tempo suficiente para fornecer uma solução visivelmente clara e incolor, aproximadamente 15 a 30 min. O pH da solução é ajustado conforme necessário com solução de HCl 1,0N. A HPLC é usada para determinar a concentração do Composto 1 na solução e a solução é diluída conforme necessário com a solução tampão de trealose-histidina. A formulação de solução resultante de 100 µg/mL do Composto 1 é filtrada estéril através de dois módulos de filtração estéril de PVDF em série em um recipiente de vidro pirex despirogenado, estéril.

[00145] As formulações de solução de 10, 30 e 300 µg/mL do Composto 1 foram preparadas analogamente com um tampão comum e com a quantidade de Composto 1 variando. Por exemplo, 0,104 g do Composto 1 foram utilizado para preparar a solução de 30 µg/mL e 0,0363 g do Composto 1 para preparar as formulações da solução de 10 µg/mL.

[00146] A Tabela 2 abaixo fornece dados analíticos e de caracterização para as formulações de solução de 10, 30, 100 e 300 µg/mL do

Composto 1.

Tabela 2: Dados analíticos e de caracterização para as formulações de solução de 10, 30, 100 e 300 µg/mL do Composto 1

		10 µg/mL	30 µg/mL	100 µg/mL	300 µg/mL
Aparência*		C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP
Ensaio (%LC)**		108	106	103	107
Pureza (% da área)		99,9	99,9	100	100
Impurezas***		RRT 0,64 – 0,17 %	RRT 0,57 – 0,11 %	ND	ND
pH		5,8	5,5	5,5	5,6
Osmolalidade (mOsmol/Kg)		304	302	303	307
Matéria particulada/mL	≥10 µm	0,1	0,1	0,1	0,4
	≥25 µm	0,0	0,1	0,0	0,15
	≥50 µm	0,0	0,0	0,0	0,0
Endotoxina bacteriana (EU/mL)		<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500
Esterilidade		Estéril	Estéril	Estéril	Estéril

* C, C, L, FVP = Clara, Incolor, Líquida, Livre de Partículas Visíveis

** %LC = % da Reivindicação do Rótulo

*** ND = não detectado

[00147] As formulações da solução de 10, 30, 100 e 300 µg/mL do Composto 1 são estáveis quando cheias em frascos de vidro transparente tipo 1 de 2 mL selados com rolhas de borracha de clorobutila, conforme mostrado nos dados na Tabela 3.

Tabela 3: Dados de estabilidade para as formulações de solução de 10, 30, 100 e 300 µg/mL do Composto 1

		10 µg/mL		30 µg/mL		100 µg/mL		300 µg/mL	
		Inicial	36 meses a 25°C e 60 % de RH ⁺	Inicial	36 meses a 25°C e 60 % de RH ⁺	Inicial	36 meses a 25°C e 60 % de RH ⁺	Inicial	36 meses a 25°C e 60 % de RH ⁺
Aparência*		C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP
Ensaio (%LC)**		108	109	106	103	103	101	107	106
Pureza (% da área)		99,9	99,7	99,9	99,9	100	99,8	100	99,9
Impurezas									
RRT 0,32		-	-	-	0,03 %	-	-	-	-
RRT 0,56-0,58		-	0,10 %	0,11 %	0,04 %	-	0,04 %	-	-
RRT 0,59-0,60		-	0,06 %	-	-	-	-	-	-
RRT 0,63-0,65		0,17 %	0,05 %	-	-	-	-	-	-
RRT 0,69		-	0,05 %	-	0,07 %	-	0,06 %	-	0,06 %
RRT 0,83		-	-	-	0,03 %	-	-	-	-
RRT 1,34		-	0,04 %	-	-	-	0,06 %	-	0,04 %
RRT 1,39		-	-	-	-	-	0,04 %	-	0,03 %
pH		5,8	5,9	5,5	5,6	5,5	5,6	5,6	5,7
Osmolalidade (mOsmol/Kg)		304	307	302	307	303	305	307	308
Matéria particulada/mL	≥10 µm	0,1	0,25	0,1	0,25	0,1	0,2	0,4	0,6
	≥25 µm	0,0	0,2	0,1	0,2	0,0	0,2	0,15	0,55
	≥50 µm	0,0	0,1	0,0	0,15	0,0	0,15	0,0	0,35

	10 µg/mL		30 µg/mL		100 µg/mL		300 µg/mL	
	Inicial	36 meses a 25°C e 60 % de RH ⁺	Inicial	36 meses a 25°C e 60 % de RH ⁺	Inicial	36 meses a 25°C e 60 % de RH ⁺	Inicial	36 meses a 25°C e 60 % de RH ⁺
Endotoxina bacteriana (EU/mL)	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500
Esterilidade	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril

* C, C, L, FVP = Clara, Incolor, Líquida, Livre de Partículas Visíveis

** %LC = % de Reivindicação do Rótulo

+ RH = umidade relativa

Estudo farmacocinético ocular em Coelho

[00148] Dezenove coelhos Dutch-belted machos experimentalmente ingênuos, com cerca de 7 meses de idade e pesando 1,7 a 2,3 kg no início do estudo foram designados para grupos de tratamento, como mostrado na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Identificação do Grupo

Grupo	Nível* de Dose (µg/olho)	Volume de Dose (mL/olho)	Concentração* de Dosagem (µg/mL)	Número de Animais
				Machos
Composto 1	5	0,05	100	19

*As concentrações e os níveis de dose foram expressos como forma de base livre do artigo de teste

[00149] Os animais receberam uma injeção intravítrea bilateral única das formulações farmacêuticas de solução aquosa do Composto 1 nos Dias 1, 29 e 57. Nos sacrifícios terminais programados nos Dias 1, 2, 8, 29, 30, 36, 57, 58, 60, 62, 64, 71, 78, 85, 99, 113 e 127, um animal/grupo teve ambos os olhos colhidos na necropsia e dissecados para isolar o seguinte para análise da concentração do Composto 1: humor aquoso, humor vítreo, coroide e retina. As concentrações dos tecidos vítreo, retinal e coroide são mostradas na Figura 2. Os dados resultantes da AUC e C_{máx} estão resumidos nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

[00150] Para fins de comparação, os dados do Composto 1 formulados em solução salina tamponada com fosfato (4,2 µg/mL do Composto 1), mostrados na Figura 2 do WO2013/005045 também são fornecidos.

[00151] As concentrações do tecido ocular (vítreo, retina e coroide) demonstram a meia-vida longa inesperada do ingrediente ativo quando entregue como uma composição farmacêutica em solução aquosa e os níveis de retina (e coroide) confirmam que o ingrediente ativo foi capaz de atingir os tecidos oculares posteriores.

Tabela 5: Resumo do Tecido Ocular do Composto 1 e Exposição a

Fluidos (AUC) em Coelhos após Dosagem IVT Única ou Múltipla, Bilateral do Composto 1

Composição	Nível Dose IVT do Composto 1 (µg/olho)	Duração da Amostragem Pós-Dose (dias)	AUC _{0-último} (ng.h/mL ou ng.h/g) no Tecido Ocular		
			Humor Vítreo	Tecido da Retina-Coroide	Humor Aquoso
Solução salina tamponada com fosfato estéril	0,21	7	2,280	60,210	NC
Exemplo 1	0,5	29	NC	NC	NC
	1,5	29	NC	532.000	NC
	5	29	2.390	2.470.000	NC
Exemplo 2	5	28*	33.200	4.380.000**	1,470

NC = Não calculado; concentrações abaixo do limite de quantificação do ensaio ou dados insuficientes

*AUC por 28 dias após a terceira Dose; Intervalo de amostragem Dias 57-85

** Apenas valores da retina

Tabela 6: Resumo do Tecido Ocular do Composto 1 e Exposição a Fluidos (C_{máx}) em Coelhos após Dosagem IVT Única ou Múltipla, Bilateral do Composto 1

Composição	Nível de Dose IVT do Composto 1 (µg/olho)	Duração de Amostragem Pós-Dose (dias)	C _{máx} (ng/mL ou ng/g) no Tecido Ocular		
			Humor Vítreo	Tecido da Retina-Coroide	Humor Aquoso
Solução salina tamponada com fosfato estéril	0,21	7	54,2	920	1,1
Exemplo 1	0,5	29	1,22	803	NC
	1,5	29	10,4	5540	NC
	5	29	24,3	11.400	0,152
Exemplo 2	5	29*	1.360	9.910 ⁺	6,16
		28**	1.120	10.800 ⁺	7,59
		70***	5460	12.300 ⁺	6,32

NC = Não calculado; concentrações abaixo do limite de quantificação

do ensaio ou dados insuficientes

*C_{máx} para o intervalo de dose Dias 1-29, **C_{máx} para o intervalo de Dose Dias 29-57, ***C_{máx} para o intervalo de Dose Dias 57-127

+ Apenas valores de retina

Tabela 7: Resumo do Tecido Ocular do Composto 1 e Exposição a Fluidos (meia-vida terminal, $t_{1/2}$) em Coelhos após Dosagem IVT Única ou Múltipla, Bilateral do Composto 1

Composição	Nível de Dose IVT do Composto 1 (µg/olho)	Duração da Amostragem Pós-Dose (dias)	Meia-vida terminal (h) no Tecido Ocular	
			Humor Vítreo	Tecido da Retina-Coroide
Solução salina tamponada com fosfato	0,21	7	NC	56
Exemplo 1	0,5	29	NC	NC
	1,5	29	NC	275
	5	29	216	155

NC = Não calculado; concentrações abaixo do limite de quantificação do ensaio ou dados insuficientes

Estudo farmacocinético ocular em Macaco

[00152] Seis macacos cinomolgos machos experimentalmente ingênuos foram designados para o grupo de tratamento, como mostrado na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Identificação do Grupo

Grupo	Nível* de Dose	Volume de Dose	Concentração* de Dosagem	Número de Animais
	(µg/olho)	(mL/olho)	(µg/mL)	Machos
Composto 1	5	0,05	100	6

*As concentrações e os níveis de dose foram expressos como forma de base livre do artigo de teste

[00153] Os animais receberam uma injeção intravítrea bilateral única das formulações farmacêuticas em solução aquosa do Composto 1, uma vez nos Dias 1, 29 e 57. Em sacrifícios terminais programados

nos Dias 58, 71, 85 e 99, um animal/grupo teve ambos os olhos colhidos em necropsia e dissecados para isolar o seguinte para análise da concentração do Composto 1: humor aquoso, humor vítreo, coroide e retina. Os dados resultantes da AUC e C_{máx} estão resumidos na Tabela 9. As concentrações de tecido vítreo, retiniano e coroide são mostradas na Figura 3. As concentrações de tecido ocular (vítreo, retina e coroide) demonstram a meia-vida longa inesperada do ingrediente ativo quando entregue como uma composição farmacêutica em solução aquosa e os níveis de retina (e coroide) confirmam que o ingrediente ativo foi capaz de atingir os tecidos oculares posteriores.

Tabela 9: Farmacocinética Ocular em Macacos Pigmentados durante um Período de Amostragem de 99 Dias Após uma Injeção Intravítrea Múltipla do Composto 1

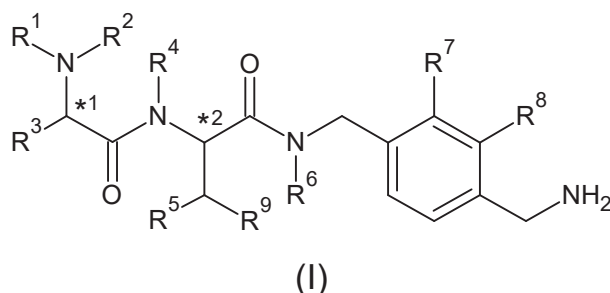
Grupo/Dose IVT	Fluido ou Tecido	Parâmetros Não Compartmentais do Tecido Ocular Médios do Compósito	
		C _{máx} (ng/mL ou ng/g) no Tecido Ocular	AUC _{0-último} (ng.h/mL ou ng.h/g) no Tecido Ocular
Grupo 1 5 µg/olho	Tecido da Retina	7,580	166,000
	Tecido Coroide	693	32,200
	Humor Vítreo	82,6	1,110
	Humor Aquoso	92,7	1,410

AUC 0-último calculada após a terceira dose; Intervalo de amostragem Dias 57-99

[00154] Entende-se que a invenção foi descrita apenas a título de exemplo e modificações podem ser feitas, embora permaneçam dentro do escopo e espírito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica na forma de uma solução aquosa para administração parenteral, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um agente de tonicidade não iônico, pelo menos um tampão e um ingrediente ativo, em que o referido ingrediente ativo é um composto de fórmula (I)



em que:

R¹ é selecionado de H, alquila, -COalquila, -COarila, -COheteroarila, -CO₂alquila, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquila e -SO₂arila;

R² é selecionado de H e alquila;

R³ é selecionado de H, alquila, -(CH₂)_darila, -(CH₂)_eheteroarila, -(CH₂)_fcicloalquila, -(CH₂)_gheterocicloalquila, -CH(cicloalquil)₂ e -CH(heterocicloalquil)₂;

R⁴ e R⁶ são independentemente selecionados de H e alquila;

R⁵ é selecionado de H, alquila, alcóxi e OH;

ou R⁴ e R⁵, junto com os átomos aos quais eles são ligados, podem unir-se para formar uma estrutura de azacicloalquila de 5 ou 6 membros;

R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de H, alquila, alcóxi, CN e halo;

R⁹ é arila ou heteroarila;

R¹⁰ é H ou alquila;

a, b, c, d, e, f e g são independentemente 1, 2 ou 3;

*1 e *2 denotam centros quirais;

alquila é um hidrocarboneto saturado linear tendo até 10 átomos de carbono (C_1 - C_{10}) ou um hidrocarboneto saturado ramificado dentre 3 e 10 átomos de carbono (C_3 - C_{10}); alquila pode opcionalmente ser substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C_3 - C_{10})cicloalquila, (C_1 - C_6)alcóxi, OH, CN, CF_3 , COOR¹¹, flúor e NR¹¹R¹²;

cicloalquila é um hidrocarboneto saturado mono- ou bicíclico dentre 3 e 10 átomos de carbono; cicloalquila pode opcionalmente ser fundida a um grupo arila;

heterocicloalquila é um anel ligado a C ou ligado a N, de 3 a 10 membros, saturado, mono- ou bicíclico, em que o referido anel heterocicloalquila contém, onde possível, 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, NR¹¹ e O;

alcóxi é um hidrocarboneto ligado a O linear dentre 1 e 6 átomos de carbono (C_1 - C_6) ou um hidrocarboneto ligado a O ramificado dentre 3 e 6 átomos de carbono (C_3 - C_6); alcóxi pode opcionalmente ser substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C_3 - C_{10})cicloalquila, OH, CN, CF_3 , COOR¹¹, flúor e NR¹¹R¹²;

arila é fenila, bifenila ou naftila; arila pode ser opcionalmente substituída por até 5 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF_3 e NR¹¹R¹²;

heteroarila é um anel aromático, de 5, 6, 9 ou 10 membros, mono- ou bicíclico, contendo, onde possível, 1, 2 ou 3 membros de anel independentemente selecionados de N, NR¹¹, S e O; heteroarila pode ser opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF_3 e NR¹¹R¹²;

R¹¹ e R¹² são independentemente selecionados de H e alquila;

e tautômeros, isômeros, estereoisômeros (incluindo

enantiômeros, diastereoisômeros e misturas racêmicas e escalêmicas dos mesmos), e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

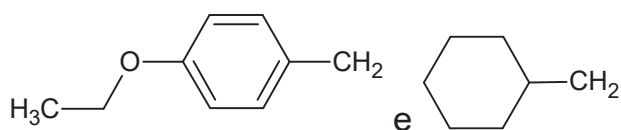
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que R^9 é selecionado de fenila e naftila, em que fenila pode ser opcionalmente substituída por até 3 substituintes independentemente selecionados de alquila, alcóxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ e NR¹¹R¹².

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que R^9 é selecionado de fenila, 1-naftaleno, 2,4-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 3,4-difluorofenila, 4-clorofenila, 4-trifluorometilfenila e 4-etoxifenila.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que R^1 é selecionado de H, -COarila, -COalquila, -CH₂COOH, -SO₂Ph e -SO₂CH₃.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que R^1 é selecionado de -COalquila e -COarila.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que R^3 é selecionado de:



7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que R^4 e R^6 são selecionados de H e CH₃.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a configuração estereoquímica sobre o centro quiral *1 é *R*.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a configuração estereoquímica sobre o centro quiral *2 é *S*.

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a é 2 e b, c, d, e, f, g, h, j, l e m são 1.

11. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula (I) é selecionado de:

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclo-hexiletilamino}-acético;

(S)-N-(4-Aminometil-3-fluoro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-Aminometil-2-cloro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-propionamida;

(S)-N-(4-Aminometil-3-cloro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-fenil-propionamida;

Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclo-hexil-etil}-metil-amino)-acético;

(S)-N-(4-Aminometil-3-fluoro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isobutiramida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido naftaleno-1-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;
 (R)-2-Amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-hidróxi-2-fenil-etil]-3-(4-etóxi-fenil)-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-nicotinamida;
 (2S,3S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidróxi-3-fenil-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-3-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclo-hexanocarboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-benzenesulfonilamino)-3-(4-etóxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2-cloro-benzamida
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metóxi-benzamida;
 (S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etóxi-fenil)-2-(2-
 fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2-metil-nicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2,6-dicloro-nicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-5,6-dicloro-nicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-
 2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-
 (4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico;
 3-Cloro-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido furan-2-carboxílico;
 3-Metil-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2-metóxi-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
 3-Amino-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(4-metóxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-cloro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metóxi-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metóxi-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoi]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etóxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 3-Cloro-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 3-Metil-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico ;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofeno - 2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-3-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-2-metil-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;

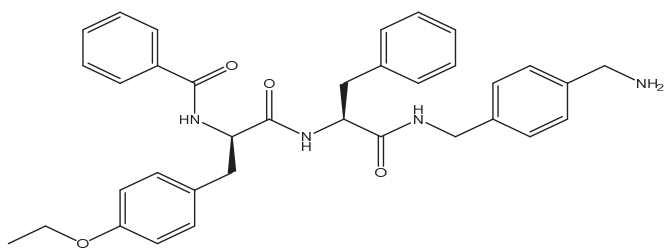
N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-hidróxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-hidróxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico; e

N-{(R,S)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

12. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula (I) é N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etóxi-fenil)-etil]-benzamida



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula (I) está presente em uma quantidade de cerca de 5 µg/mL a cerca de 300 µg/mL com base na concentração de uma base livre do composto de fórmula (I) na composição.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente de tonicidade não iônico é selecionado do grupo compreendendo glicerina; açúcares, por exemplo, glicose, manitol, sorbitol, trealose, dextrose, lactose, maltose, frutose, sacarose e inositol; amido de hidroxietila, por exemplo, heta-amido e penta-amido.

15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente de tonicidade não iônico é dextrose ou trealose, preferivelmente trealose.

16. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente de tonicidade não iônico está presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 30% em peso das composições.

17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de cerca de 2 a cerca de 10, preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 7.5.

18. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que a composição tem uma osmolalidade de cerca de 250 a cerca de 350 mOsmol/kg.

19. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um tampão é selecionado do grupo compreendendo histidina, acetato, citrato, cacodilato, bis-tris, maleato, piperazina, MES (ácido 2-(N-morfolino)

etanossulfônico), tartarato, lactato; succinato; sulfato; fosfato; alanina; imidazol; arginina e asparagina.

20. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um tampão é histidina.

21. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de que a composição é substancialmente livre de salina.

22. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que a composição contém histidina como o tampão e dextrose ou trealose como o agente de tonicidade não iônico.

23. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizada pelo fato de que a composição é substancialmente livre de salina tamponada por fosfato.

24. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23 caracterizada pelo fato de que compreende ainda um tensoativo não iônico, em que o tensoativo não iônico é um éster de ácido graxo de polioxietilenossorbitano, preferivelmente em que o tensoativo não iônico é polissorbato (20).

25. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizada pelo fato de que a composição é substancialmente livre de tensoativos não iônicos, tais como ésteres carboxílicos, ésteres de polietileno glicol, ésteres de glicol de ácidos graxos, álcoois alifáticos etoxilados, tensoativos de polioxietileno, ésteres de sorbitol, derivados etoxilados de ésteres de sorbitol, ésteres de glicol de ácidos graxos e poloxâmeros. Tensoativos de polioxietileno incluem ésteres de ácido graxo de polioxietinelossorbitano, que são também referidos como polissorbatos, por exemplo, polissorbato (80) (monooleato de sorbitan de polioxietileno, Tween® 80), polissorbato (40)

(monopalmitato de sorbitano de polioxietileno, Tween® 40) e polissorbato (20) (monolaurato de sorbitano de polioxietileno, Tween® 20).

26. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizada pelo fato de que se destina à injeção ocular, preferivelmente injeção intravítrea.

27. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo é um sal de HCl.

28. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo tem uma meia-vida, $t_{1/2}$, em humor vítreo de pelo menos cerca de 1 dia, por exemplo, pelo menos cerca de 3 dias ou pelo menos cerca de 5 dias, ou preferivelmente cerca de 7 dias ou mais, após injeção intravítrea.

29. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo tem uma $t_{1/2}$ em humor vítreo menor que cerca de 40 dias, por exemplo, menos que cerca de 30 dias, menos que cerca de 20 dias, após injeção intravítrea.

30. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo tem uma $t_{1/2}$ em humor vítreo dentre cerca de 1 dia e cerca de 40 dias, por exemplo, entre cerca de 3 dias e cerca de 30 dias, ou cerca de 5 dias e cerca de 20 dias, após injeção intravítrea.

31. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo tem uma meia-vida, $t_{1/2}$, na retina de pelo menos cerca de 1 dia, por exemplo, pelo menos cerca de 3 dias ou pelo menos cerca de 5 dias, ou preferivelmente cerca de 7 dias ou mais, após injeção intravítrea.

32. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo tem

uma $t_{1/2}$ na retina menor que cerca de 40 dias, por exemplo, menos que cerca de 30 dias, menos que cerca de 20 dias, após injeção intravítrea.

33. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo tem uma $t_{1/2}$ na retina dentre cerca de 1 dia e cerca de 40 dias, por exemplo, entre cerca de 3 dias e cerca de 30 dias, ou cerca de 5 dias e cerca de 20 dias, após injeção intravítrea.

34. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo tem uma meia-vida, $t_{1/2}$, no complexo retina-coroide de pelo menos cerca de 1 dia, por exemplo, pelo menos cerca de 3 dias ou pelo menos cerca de 5 dias, ou preferivelmente cerca de 7 dias ou mais, após injeção intravítrea.

35. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30 ou 34, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo tem uma $t_{1/2}$ no complexo retina-coroide menor que cerca de 40 dias, por exemplo, menos que cerca de 30 dias, menos que cerca de 20 dias, após injeção intravítrea.

36. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo tem uma $t_{1/2}$ no complexo retina-coroide dentre cerca de 1 dia e cerca de 40 dias, por exemplo, entre cerca de 3 dias e cerca de 30 dias, ou cerca de 5 dias e cerca de 20 dias, após injeção intravítrea.

37. Método para o tratamento de uma doença ou condição mediada por calicreína plasmática caracterizado pelo fato de que compreende a administração parenteral de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 36 a um mamífero.

38. Método de acordo com a reivindicação 37, caracteriza-

do pelo fato de que a doença ou condição mediada por calicreína plasmática é selecionada de acuidade visual prejudicada, retinopatia diabética, permeabilidade vascular retinal associada com retinopatia diabética, edema macular diabético, oclusão vascular retinal, angioedema hereditário, diabetes, pancreatite, hemorragia cerebral, hemorragia cerebral em pacientes hiperglicêmicos, nefropatia, cardiomiopatia, neuropatia, doença do intestino inflamatória, artrite, inflamação, choque séptico, hipotensão, câncer, síndrome da angústia respiratória do adulto, coagulação intravascular disseminada, coagulação sanguínea durante cirurgia de desvio cardiopulmonar e sangramento de cirurgia pós-operatória.

39. Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição mediada por calicreína plasmática é selecionada de acuidade visual prejudicada, retinopatia diabética, permeabilidade vascular retinal associada com retinopatia diabética, edema macular diabético e oclusão vascular retinal.

40. Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição mediada por calicreína plasmática é permeabilidade vascular retinal associada com retinopatia diabética ou edema macular diabético.

41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizado pelo fato de que se destina ao tratamento de complicações microvasculares de um estado de doença.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 41, caracterizado pelo fato de que a administração parenteral é intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraniana, intramuscular, intrasinovial, subcutânea, intravítrea, injeção ocular, intravítreo, injeção intravítreo ou intravítrea.

43. Método de acordo com a reivindicação 42, caracteriza-

do pelo fato de que a administração parenteral é injeção intravítreo.

44. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 43, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada de cerca de uma vez a cada duas semanas a cerca de uma vez a cada 6 meses, por exemplo, cerca de uma vez ao mês, ou cerca de uma vez a cada dois meses, três meses, quatro meses, ou cinco meses.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 44, caracterizado pelo fato de que o método envolve uma terapia de combinação.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o método envolve tratamento a laser da retina.

47. Método para a preparação de composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de

(a) preparar uma solução de pelo menos um agente de tonicidade não iônico e pelo menos um tampão em água;

(b) dissolver um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, na solução preparada na etapa (a);

em que o pelo menos um agente de tonicidade não iônico, o pelo menos um tampão e o composto de fórmula (I) são como definidos na reivindicação 1.

48. Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que a água usada na etapa (a) é água estéril para injeção.

49. Método de acordo com a reivindicação 47 ou 48, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a etapa de:

(c) adicionar uma solução aquosa de pelo menos um agente de tonicidade não iônico e pelo menos um tampão à solução preparada na etapa (b).

50. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 49, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a etapa de:

(d) esterilizar a solução.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que a esterilização na etapa (d) é realizada por filtração estéril.

52. Método para a preparação de composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado pelo fato de que compreende a adição de água a uma formulação não aquosa compreendendo pelo menos um agente de tonicidade não iônico, pelo menos um tampão e um ingrediente ativo, em que o referido ingrediente ativo é um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e em que o pelo menos um agente de tonicidade não iônico, o pelo menos um tampão e o composto de fórmula (I) são como definidos na reivindicação 1.

53. Uso de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição mediada por calicreína plasmática.

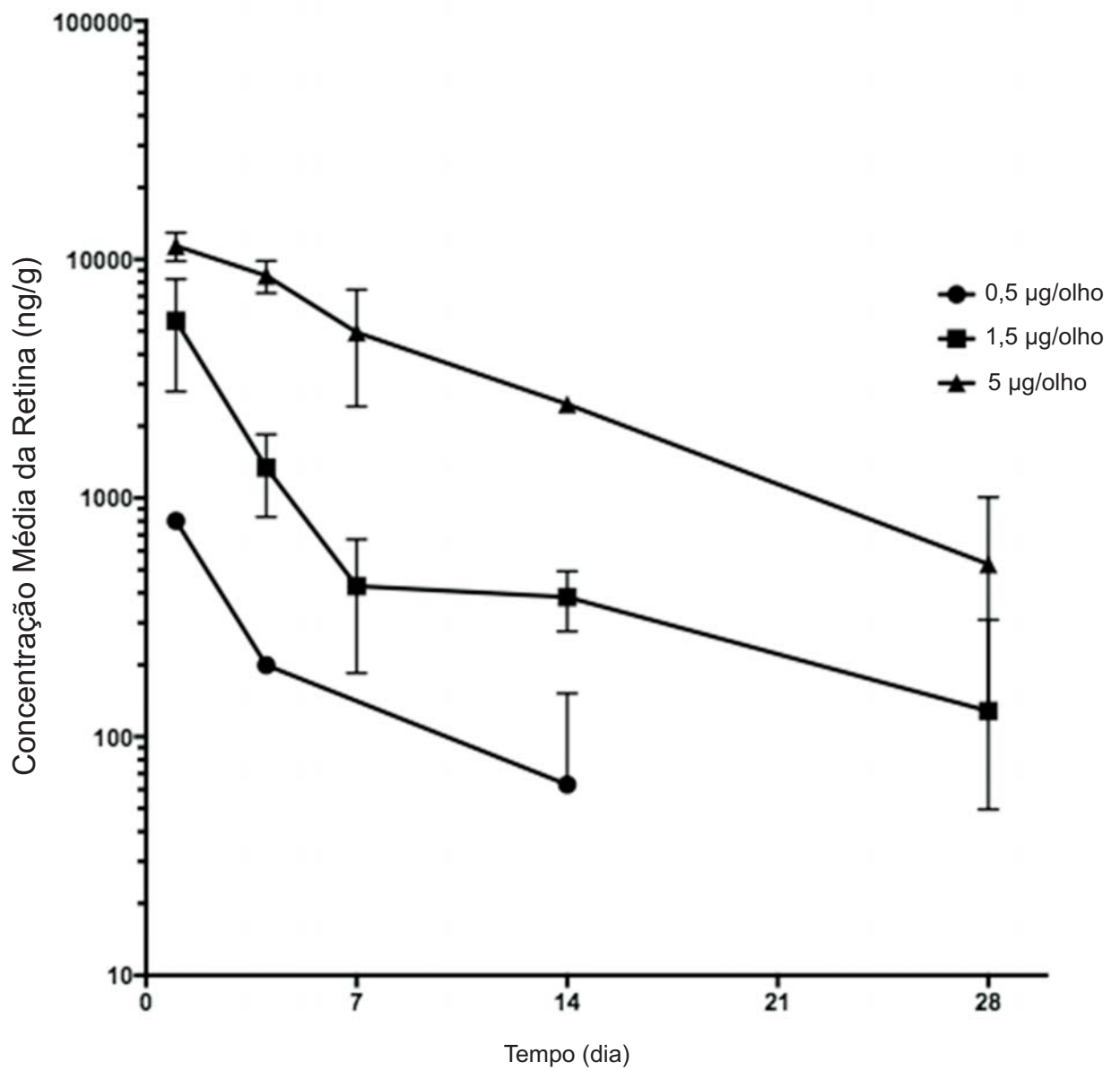
Fig. 1

Fig. 2

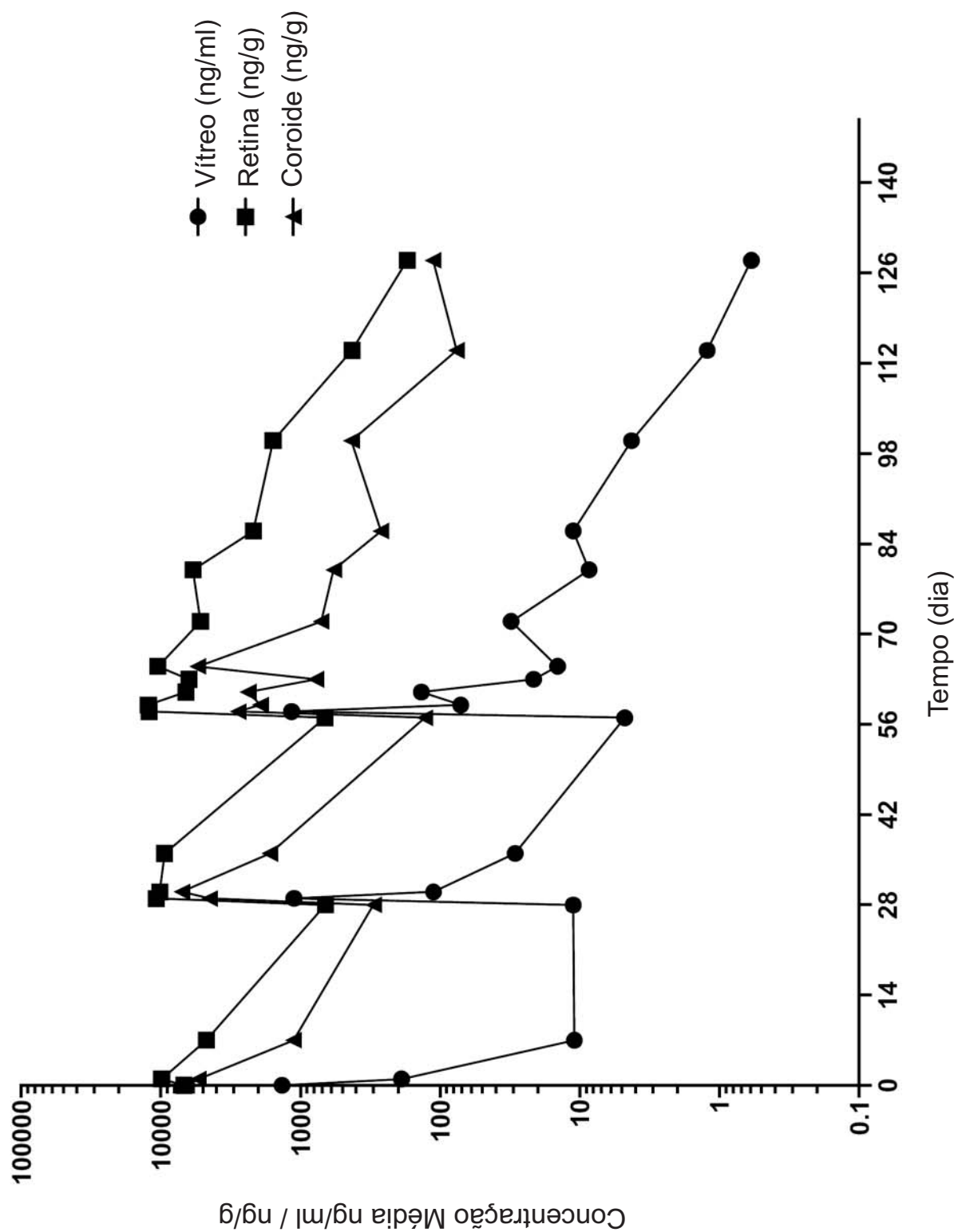
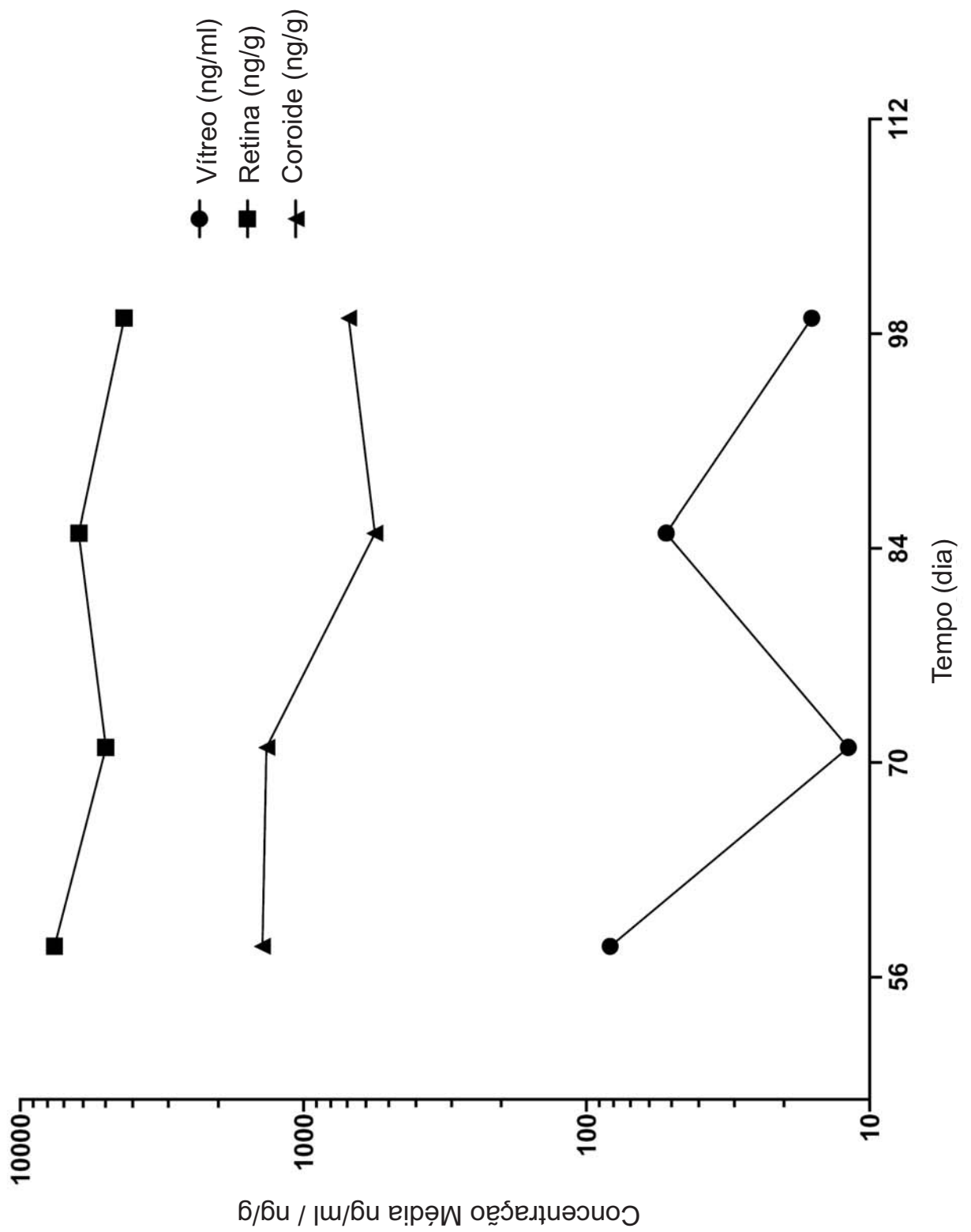


Fig. 3



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"**.

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas de solução aquosa compreendendo pelo menos um agente de tonicidade não iônico, pelo menos um tampão e um ingrediente ativo, em que o referido ingrediente ativo é um composto de fórmula (I), em que R¹-R⁹ são definidos aqui; processos para a preparação destas composições e seu uso em medicina, especialmente seu uso no tratamento de doenças oculares.

