



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

(21) PI 0917719-1 A2



(22) Data do Depósito: 26/08/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 19/11/2019

(54) Título: COMPOSTOS QUE MODULAM CÁLCIO INTRACELULAR

(51) Int. Cl.: C07D 409/02; C07D 413/12; C07D 231/56; C07D 277/60; C07D 495/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/03/2009 US 61/157,274; 06/01/2009 US 61/142,846; 09/01/2009 US 61/143,739; 09/03/2009 US 61/158,702; 09/03/2009 US 61/158,710; (...).

(71) Depositante(es): CALCIMEDICA, INC..

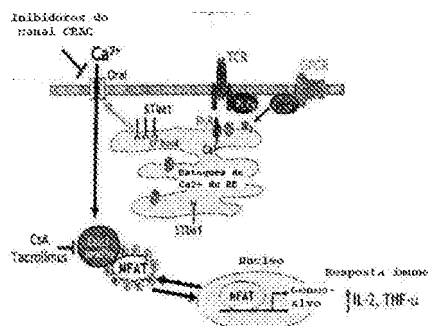
(72) Inventor(es): GONUL VELICELEBI; KENNETH A. STAUDERMAN; JEFFREY P. WHITTEN; YAZHONG PEI; JIANGUO CAO; ZHIJUN WANG; EVAN ROGERS; BRIAN DYCK; JONATHAN GREY.

(86) Pedido PCT: PCT US2009055090 de 26/08/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/027875 de 11/03/2010

(85) Data da Fase Nacional: 28/02/2011

(57) Resumo: COMPOSTOS QUE MODULAM O CÁLCIO INTRACELULAR São aqui descritos compostos e composições farmacêuticas que contêm esses compostos, que modulam a atividade de canais de cálcio capacitivos (SOC). Também são aqui métodos de utilização desses moduladores do canal SOC, isoladamente e em combinação com outros compostos, para o tratamento de doenças ou condições que se beneficiariam from inibição de atividade do canal SOC.



COMPOSTOS QUE MODULAM O CÁLCIO INTRACELULAR

REFERÊNCIA CRUZADA

Este pedido reivindica o benefício dos Pedidos U.S. Provisórios Nº de Série 61/158.710, depositado em 9 de
5 março de 2009; 61/158.702, depositado em 9 de março de 2009; 61/157.274, depositado em 4 de março de 2009; 61/143.739, depositado em 9 de janeiro de 2009; 61/142.846, depositado em 6 de janeiro de 2009; e 61/092.364, depositado em 27 de agosto de 2008, todos aqui incorporados
10 por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

São aqui descritos compostos, composições farmacêuticas e medicamentos que incluem esses compostos, e métodos de utilização desses compostos para modular
15 atividade de canal de cálcio capacitivo (store operated) (SOC).

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O cálcio tem um papel vital na função e sobrevivência da célula. Por exemplo, o cálcio é um elemento crucial na
20 transdução de sinais nas células e dentro delas. As respostas celulares aos fatores de crescimento, neurotransmissores, hormônios e várias outras moléculas sinalizadoras são iniciadas por meio de processos cálcio-dependentes.

25 Praticamente todos os tipos de célula dependem, de alguma forma, da geração de sinais citoplasmáticos de Ca^{2+} para regular a função da célula, ou para desencadear respostas específicas. Sinais citosólicos de Ca^{2+} controlam uma ampla variedade de funções celulares que variam de
30 respostas de curto prazo como, por exemplo, contração e

sécreção, até a regulação de longo prazo do crescimento e proliferação celular. Normalmente, esses sinais envolvem alguma combinação de liberação de Ca^{2+} de estoques intracelulares, por exemplo, o retículo endoplasmático (ER), e influxo de Ca^{+2} através da membrana plasmática. Em um exemplo, a ativação da célula começa com a ligação de um agonista a um receptor de superfície da membrana, que é acoplado à fosfolipase C (PLC) por meio de um mecanismo de proteína G. a ativação de PLC leva à produção de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) que, por sua vez, ativa o receptor de IP_3 , causando a liberação de Ca^{2+} do ER. A queda do Ca^{2+} do ER então sinaliza para ativar canais de cálcio capacitivos (SOC) da membrana plasmática.

O influxo capacitivo de cálcio (SOC) é um processo na fisiologia celular que controla funções tão diversas como, por exemplo, sem limitação, reabastecimento de estoques intracelulares de Ca^{2+} (Putney e cols. *Cell*, 75, 199-201, 1993), ativação de atividade enzimática (Fagan e cols., *J. Biol. Chem.* 275: 26.530-26.537, 2000), transcrição gênica (Lewis, *Annu. Rev. Immunol.* 19: 497-521, 2001), proliferação celular (Nunez e cols., *Physiol.* 571, 1, 57-73, 2006) e liberação de citocinas (Winslow e cols., *Curr. Opin. Immunol.* 15: 299-307, 2003). Em algumas células não excitáveis, por exemplo, células sanguíneas, células imunes, células hematopoiéticas, linfócito T e mastócitos, o influxo SOC ocorre por meio de canais de cálcio ativados por liberação de cálcio (CRAC), um tipo de canal SOC.

O mecanismo do influxo de cálcio foi denominado entrada capacitiva de cálcio (SOCE). Proteínas da molécula de interação estromal (STIM) são um componente essencial da

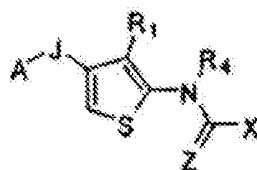
função do canal SOC, servindo como os sensores para detecção da depleção de cálcio de estoques intracelulares e para ativação de canais SOC.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 São aqui descritos compostos de Fórmula (I), (II), (III), (IV) ou (V) (doravante "compostos de Fórmula (I)-(V)"), composições que incluem esses compostos e métodos de uso destes, para modulação do cálcio intracelular. Em um aspecto, compostos de Fórmula (I)-(V) modulam o cálcio intracelular por inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo. Em um aspecto, compostos de Fórmula (I)-(V) modulam o cálcio intracelular por prevenção da atividade de complexos ativados de canal de cálcio capacitivo. Em um aspecto, compostos de Fórmula (I)-(V) inibem a ativação de canais capacitivos. Em um aspecto, compostos de Fórmula (I)-(V) inibem a ativação de canais de cálcio ativados pela liberação de cálcio. Em um aspecto, compostos de Fórmula (I)-(V) modulam uma atividade de, modulam uma interação de, ou modulam o nível de, ou distribuição de, ou se ligam a, ou interagem com pelo menos uma proteína do complexo do canal SOC. Em um aspecto, compostos de Fórmula (I)-(V) modulam uma atividade de, modulam uma interação de, ou modulam o nível de, ou distribuição de, ou se ligam a, ou interagem com pelo menos uma proteína do complexo do canal CRAC.

Em um aspecto, os compostos aqui descritos são inibidores seletivos da atividade do canal CRAC.

Em outro aspecto, é aqui descrito um composto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

em que:

A é fenil ou benzofurano, em que fenil e benzofurano são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um R_i ou A é fenil substituído com dois grupos R em átomos de carbono adjacentes, em que os dois grupos R e os átomos de carbono ao qual estão anexados formam um C₄-C₈ cicloalquil ou C₃-C₈ heterocicloalquil;

R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡R₃, C₁-C₆ alquilenoalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

J é uma ligação, NHS(=O)₂, S(=O)₂N(R₄), -C(=O), -C(=O)NHS(=O)₂, -S(=O)₂NHC(=O), N(R₄); -N(R)C(-O), -CO₂, -C(=O), -OC(=O), -C(=O)N(R₄), -S, -S(=O) e -S(=O)₂, C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆ heteroalquileno, C₃-C₆ cicloalquileno ou C₁-C₆ heterocicloalquileno, em que C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆ heteroalquileno, C₃-C₆ cicloalquileno e C₂-C₆ são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

R₁ é CO₂R₂ ou um bioisótero de ácido carboxílico, em que R₂ é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ cicloalquil, C₁-C₆

haloalquil, fenil ou benzil;

Z é O, S, NH, N-CN ou CHNO_2 ;

X é W-L-fenil, W-L-B, B, W-L-D ou D, em que fenil, B, e D são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos
5 um R;

W é NR_2 , O ou uma ligação;

L é metileno, etileno substituído com pelo menos um R, $\text{C}_3\text{-C}_8$ alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinileno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquileno ou $\text{C}_2\text{-C}_6$
10 heterocicloalquileno, em que metileno, $\text{C}_3\text{-C}_8$ alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinileno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquileno e $\text{C}_2\text{-C}_6$ são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

B é selecionado de furano, tiofeno, pirrol, piridina,
15 oxazol, tiazol, imidazol, tiadiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, piridazina, pirimidina, pirazina, oxadiazol, tiadiazol, triazol, indol, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, pirazolopiridina, imidazopiridina, pirrolopiridina,
20 pirrolopirimidina, indolizina, purina, furopiridina, tienopiridina, furopirrol, furofurano, tienofurano, 1,4-diidropirrolopirrol, tienopirrol, tienotiofeno, quinolina, isoquinolina, furopirazol, tienopirazol e 1,6-diidropirrolopirazol;

25 D é $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquil ou $\text{C}_2\text{-C}_9$ heterocicloalquil;

cada R_3 é selecionado independentemente de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, fenil e benzil;

cada R_4 é selecionado independentemente de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, fenil e
30 benzil; ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco

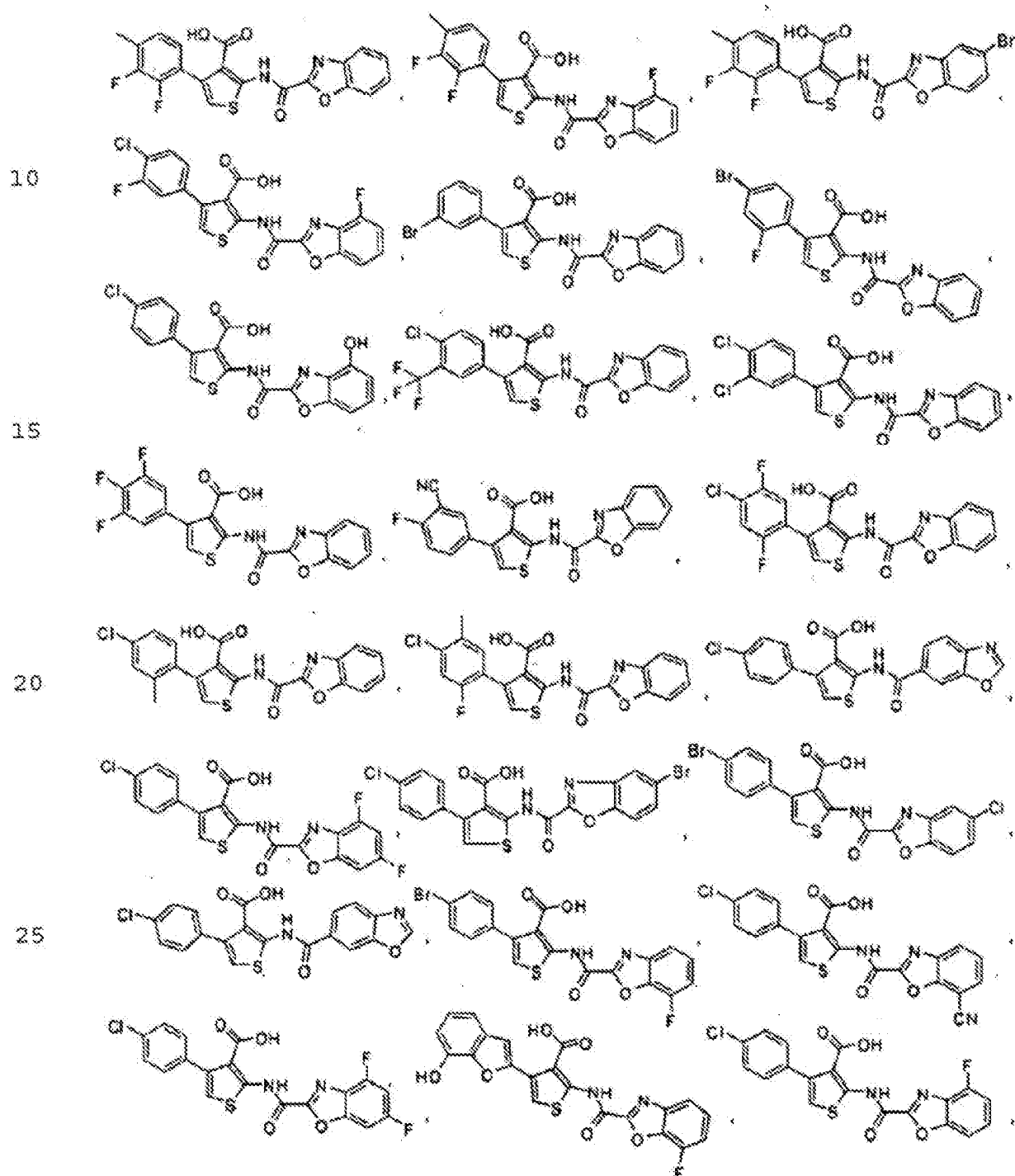
farmaceuticamente aceitável deste.

Para qualquer uma e todas as modalidades, os substituintes são selecionados entre um subconjunto das alternativas listadas. Por exemplo, em algumas modalidades, R_2 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil. Em outras modalidades, R_2 é H, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, sec-butil, isobutil, n-pentil ou hexil. Ainda em outras modalidades, R_2 é H, metil ou etil. Em algumas modalidades, R_2 é H. Em uma modalidade, a porção carboxil do núcleo de tiofeno é substituída com um bioisóestero de ácido carboxílico.

Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I) em que R_1 é CO_2R_2 . Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I) em que R_2 é hidrogênio. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I) em que R_4 é hidrogênio. Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I) em que Z é O. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que J é uma ligação. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que A é fenil. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que fenil é substituído com pelo menos um R. Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que fenil é substituído com um R. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que fenil é substituído com dois R. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que fenil é substituído com três R. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que R é selecionado de F, Cl, Br, I ou C_1-C_6 alquil. Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil,

isobutil ou terc-butil. Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que A é benzofurano. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que benzofurano é substituído com pelo menos um R. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que benzofurano é substituído com um R. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que R é selecionado de F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁-C₆ alquil e OR₃. Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que R₃ é C₁-C₆ alquil. Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que C₁-C₆ alquil é metil. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que X é B. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é selecionado de benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, pirazolopiridina, imidazopiridina, benzoxadiazol, benzotiadiazol e benzotriazol. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é benzoxazol. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é benzotiazol. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é pirazolopiridina. Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é benzotiadiazol. Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é substituído com um R. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil e fenil. Uma modalidade consiste em um

composto de Fórmula (I) em que R é selecionado de F, Cl, Br e I. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que X é D. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que D é C₃-C₈ cicloalquil. Uma
 5 modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que D é C₂-C₈ heterocicloalquil.



5

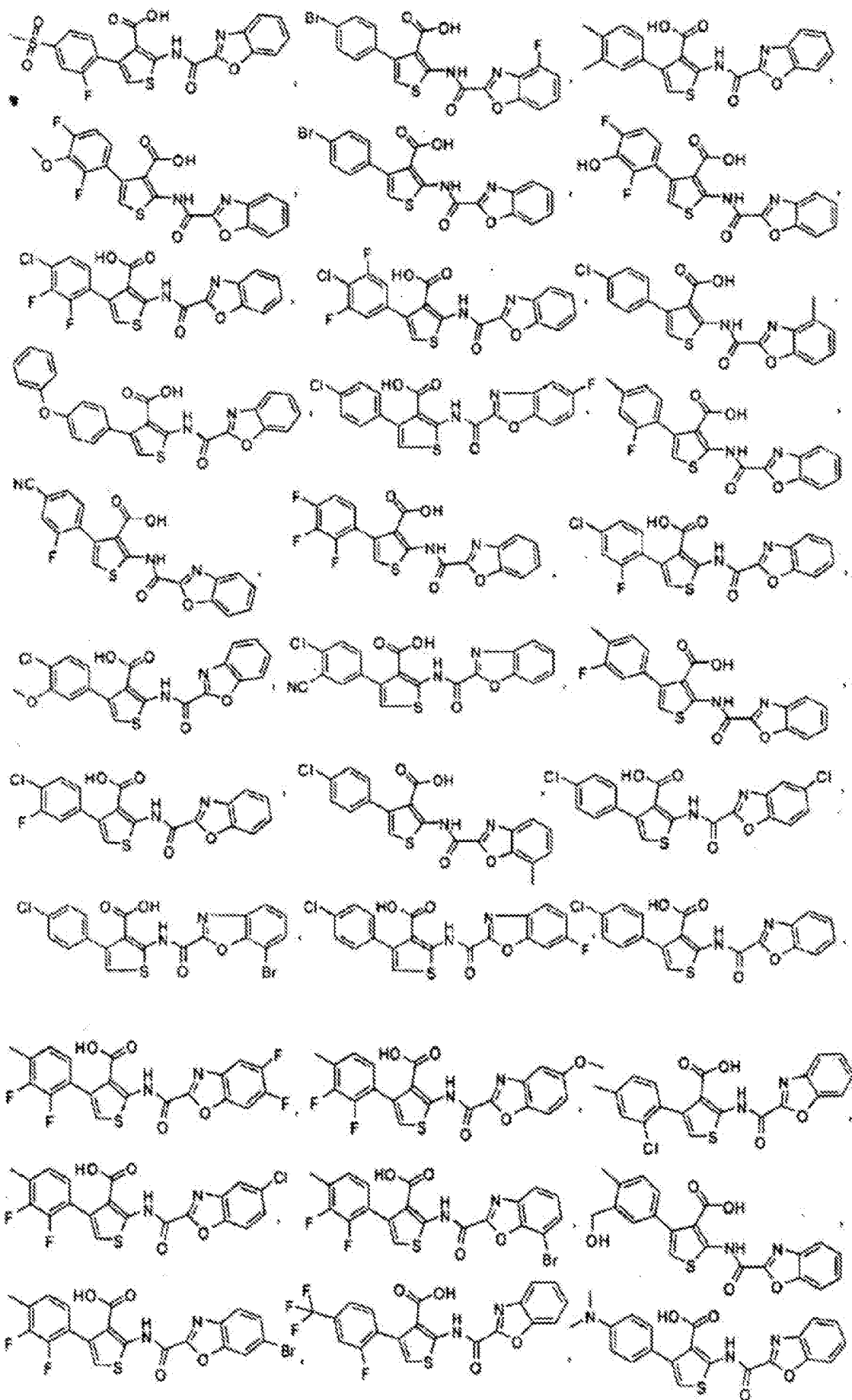
10

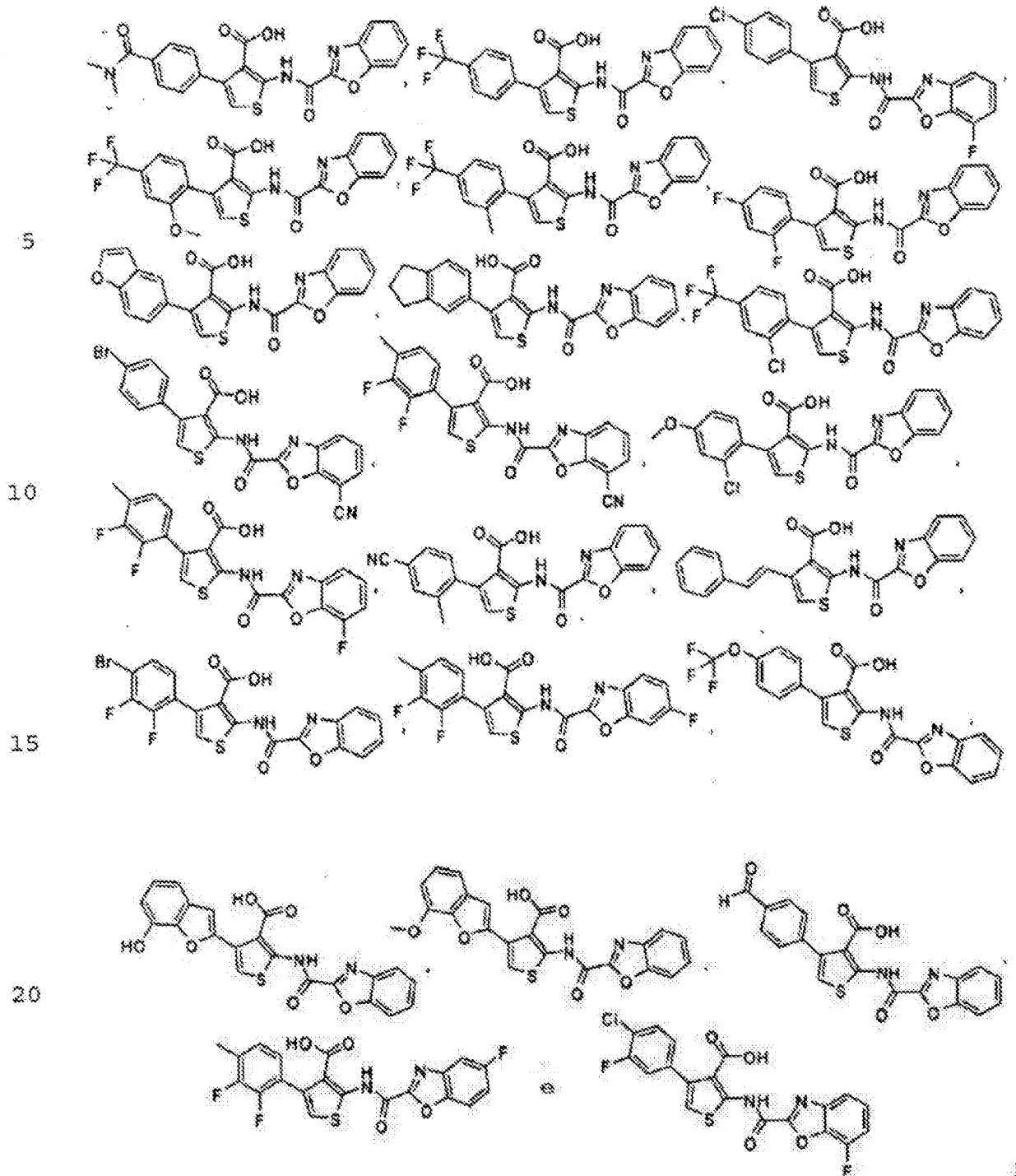
15

20

25

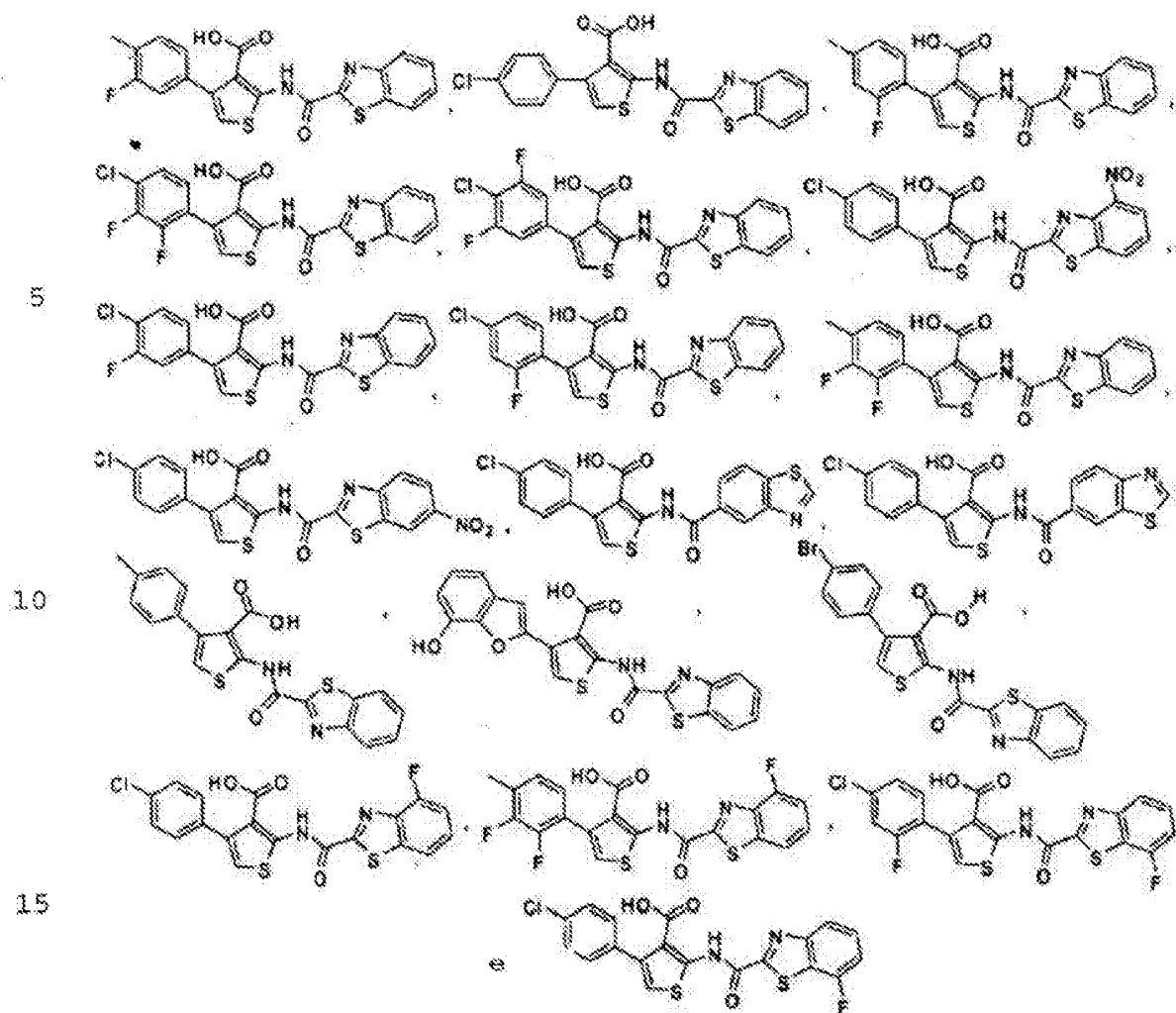
30





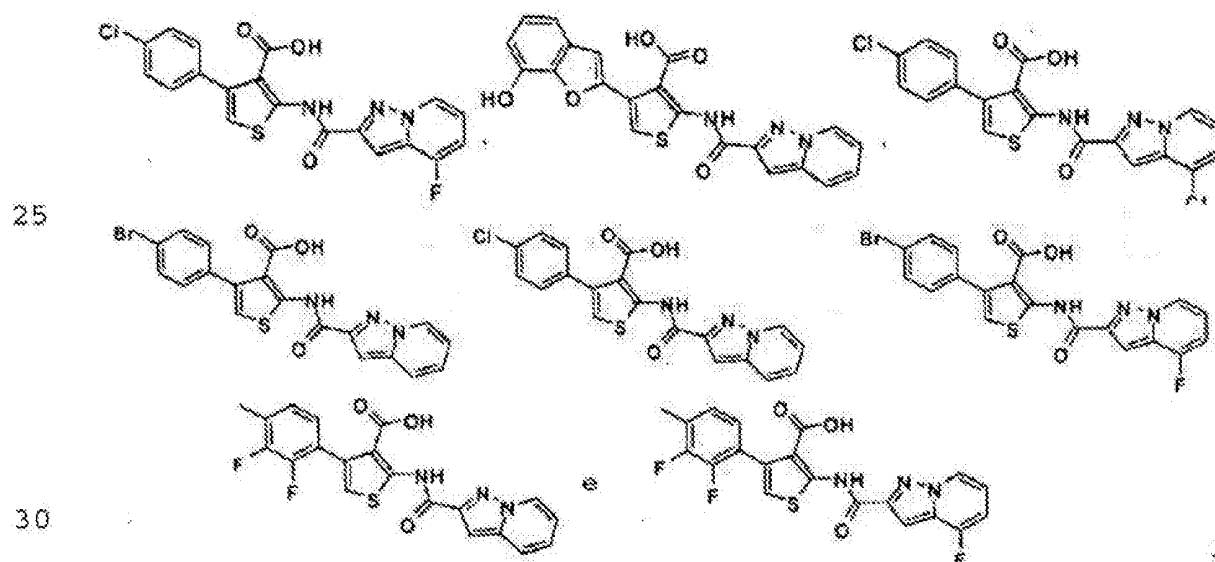
ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco
farmaceuticamente aceitável deste.

Outro aspecto consiste em um composto selecionado de:



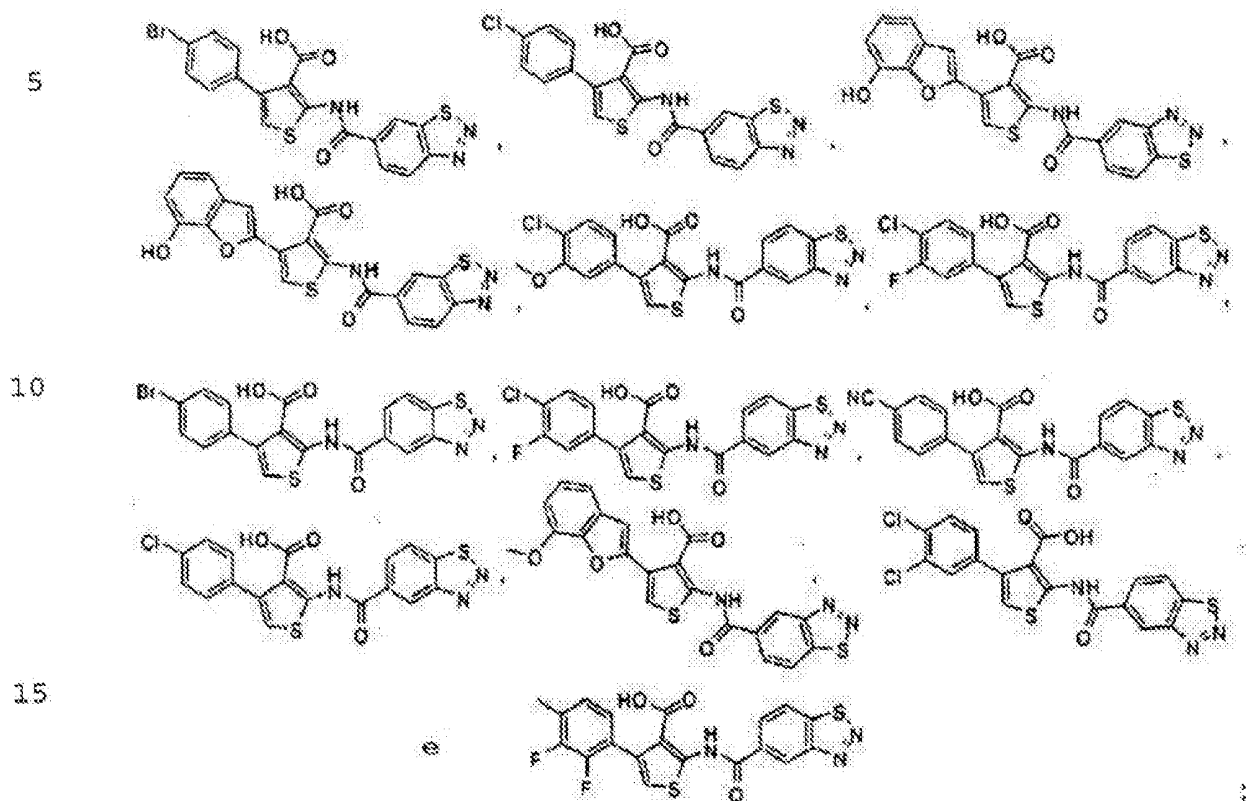
ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

20 Ainda outro aspecto adicional consiste em um composto selecionado de:



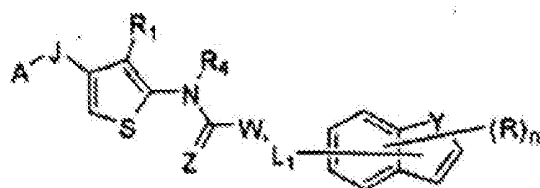
ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

Um aspecto consiste em um composto selecionado de:



ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

20 Um aspecto consiste em um composto de Fórmula (II):



Fórmula (II)

em que :

A é fenil substituído com pelo menos três substituintes ou benzofurano opcionalmente substituído com pelo menos um R; ou dois R e os átomos de carbono do fenil
30 ao qual estão anexados formam um C₄-C₈ cicloalquil ou C₃-C₈

heterocicloalquil;

R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡CR₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

J é uma ligação, NHS(=O)₂, S(=O)₂N(R₄), -C(=O), -C(=O)NHS(=O)₂, -S(=O)₂NHC(=O), N(R₄), -N(R₄)C(=O), -CO₂, -C(=O), -OC(=O), -C(=O)N(R₄), -S, -S(=O) e -S(=O)₂, C₁-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ heteroalquilenalquino ou C₃-C₆ cicloalquilenalquino, em que C₁-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ heteroalquilenalquino e C₃-C₆ cicloalquilenalquino é opcionalmente substituído com pelo menos um R;

R₁ é CO₂R₂ ou um bioisómero de ácido carboxílico, em que R₂ é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ haloalquil, fenil ou benzil;

Z é O, S, NH, N-CN ou CHNO₂;

W é NR₂, O ou uma ligação;

L₁ é uma ligação, C₁-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ heteroalquilenalquino, C₃-C₆ cicloalquilenalquino ou C₂-C₆ heterocicloalquilenalquino, em que C₁-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ heteroalquilenalquino, C₃-C₆ cicloalquilenalquino, C₂-C₆ heterocicloalquilenalquino é opcionalmente substituído com pelo menos um R;

Y é O ou S;

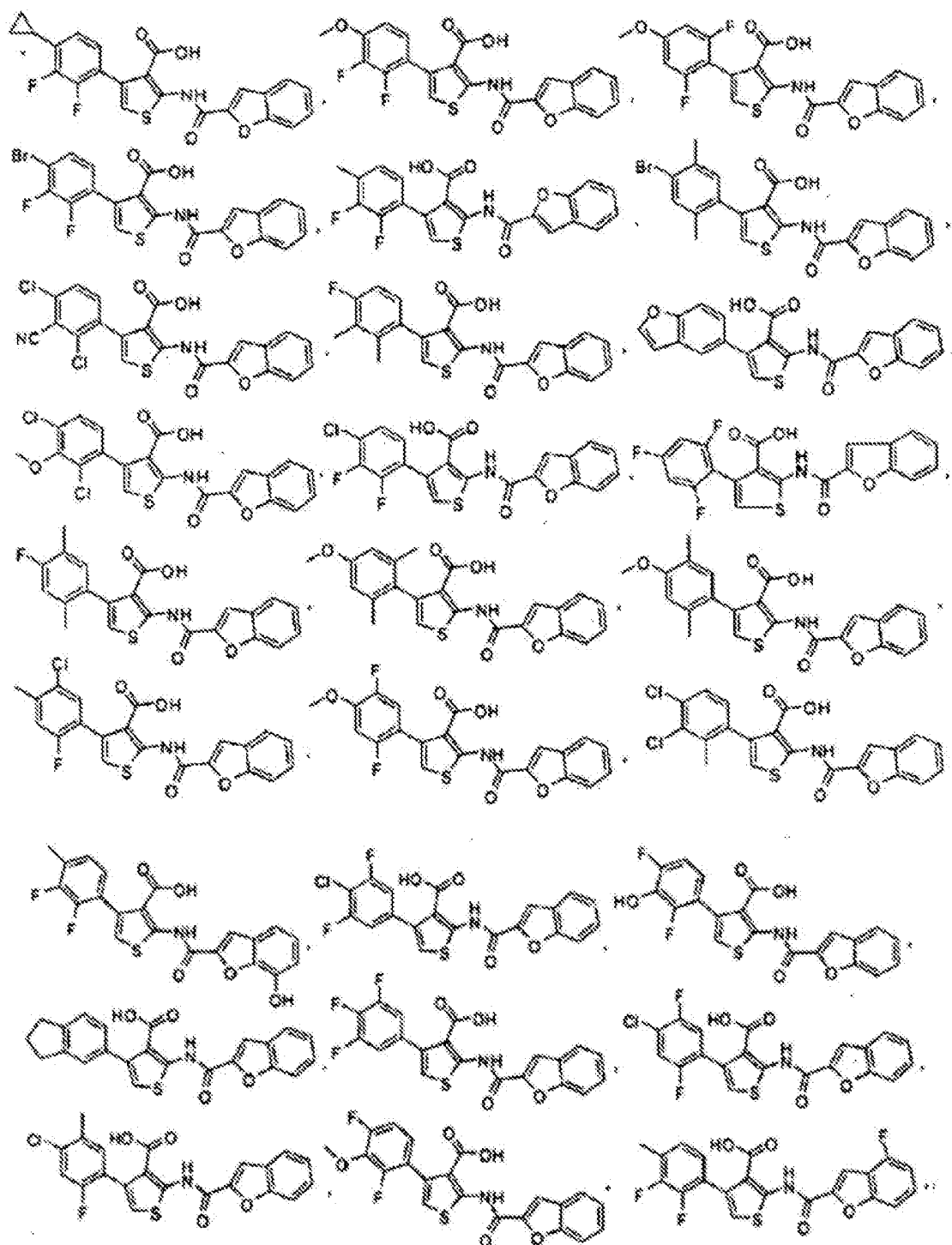
n é um número inteiro de 0-5;

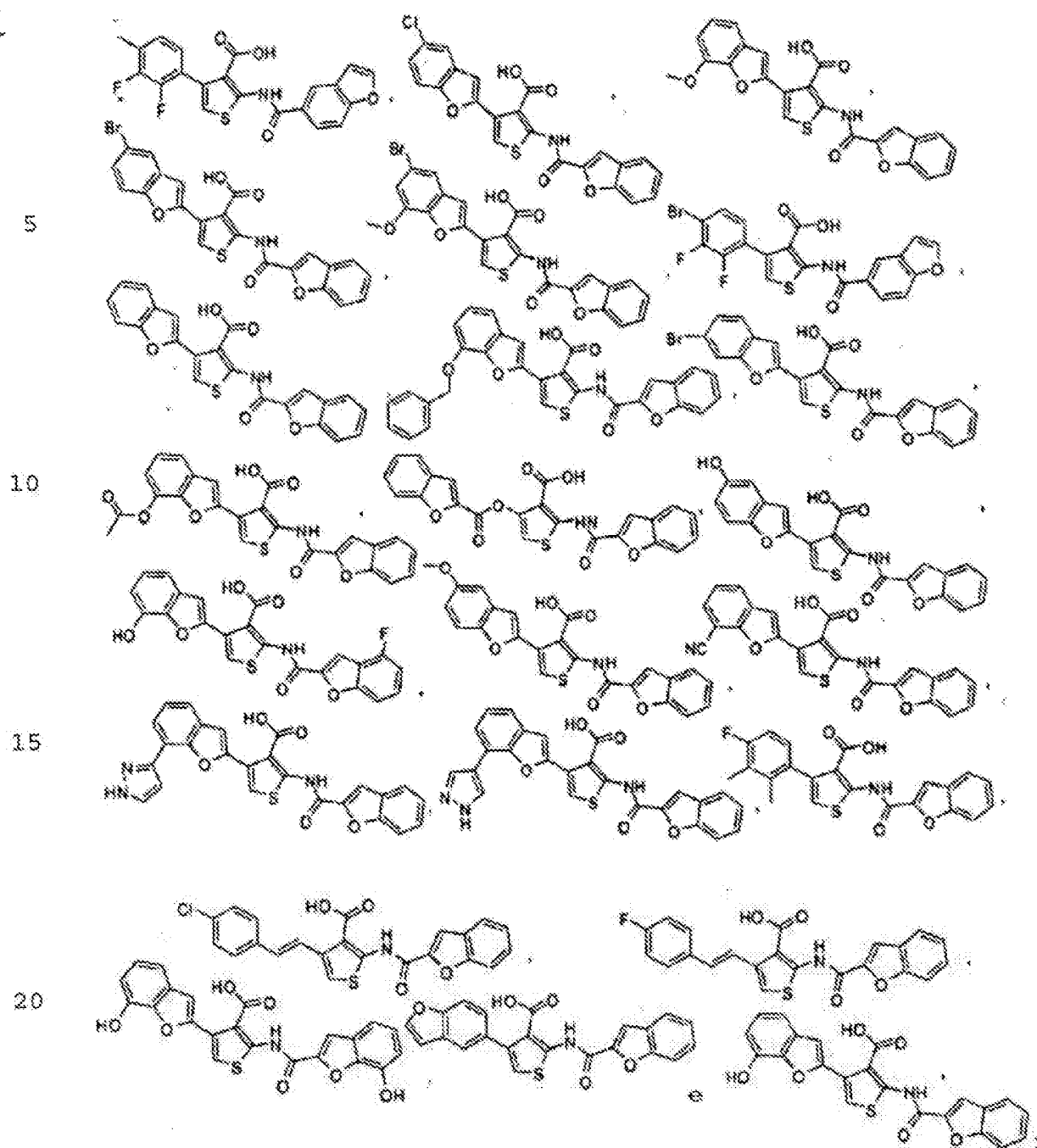
cada R_3 é selecionado independentemente de C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_6 cicloalquil, fenil e benzil;

cada R_4 é selecionado independentemente de hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_6 cicloalquil, fenil e benzil; ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável deste.

Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II) em que R_1 é CO_2R_2 e R_2 é hidrogênio. Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II), em que J é uma ligação. Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II) em que R_4 é hidrogênio. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II) em que Z é O. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que A é fenil. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que fenil é substituído com três R. Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II), em que cada R é selecionado independentemente de F, Cl, Br, I, C_1-C_6 alquil, OH e OR_3 . Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II) em que R_3 é metil. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que C_1-C_6 alquil é metil. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que W e L_1 são, cada um independentemente, uma ligação. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que Y é O. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que n é 0. Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II), em que R é selecionado de F, Cl, Br, I, CN, OH, OR_3 e NO_2 . Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II), em que n é 1.

Um aspecto consiste em um composto selecionado de:





ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacêuticamente
25 aceitável deste.

Outro aspecto consiste em uma composição farmacêutica
que compreende um composto de Fórmula (I) ou (II) e um
diluente, excipiente, veículo ou ligante farmacêuticamente
aceitável deste.

30 Outro aspecto consiste em um método de modulação da

atividade de canal de cálcio capacitivo (SOC), que compreende o contato do complexo do canal SOC, ou porção deste, com um composto de Fórmula (I) ou (II).

Outro aspecto consiste em um método de modulação da
5 atividade de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) em um mamífero, que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmula (I) ou (II) em que o composto de Fórmula (I) ou (II) modula a atividade de CRAC no mamífero.

10 Outro aspecto consiste em um método de inibição da ativação da entrada capacitiva de cálcio (SOCE) de fator nuclear de células T ativadas (NFAT) em um mamífero, que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmula (I) ou (II) em que o composto de Fórmula (I) ou
15 (II) inibe ativação por SOCE de NFAT no mamífero.

Ainda outro aspecto consiste em um método de diminuição da liberação de citocina por inibição da ativação por SOCE de NFAT em um mamífero, que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmula (I) ou
20 (II) em que o composto de Fórmula (I) ou (II) diminui a liberação de citocina no mamífero.

Um aspecto adicional consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do
25 canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmula (I) ou (II).

Um aspecto consiste em um método para o tratamento de uma doença autoimune, doença ou condição heteroimune, ou doença inflamatória em um mamífero, que compreende a
30 administração ao mamífero de um composto de Fórmula (I) ou

(II), ou sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco deste.

Em uma modalidade, a doença autoimune é doença inflamatória do intestino, artrite reumatóide, miastenia grave, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren, diabetes tipo I, lúpus eritematoso, psoríase, osteoartrite, esclerodermia e anemia hemolítica autoimune.

Em outra modalidade, a doença ou condição heteroimune é doença enxerto versus hospedeiro, rejeição de enxerto, dermatite atópica, conjuntivite alérgica, rejeição a transplante de órgão, transplante alogênico ou xenogênico, e rinite alérgica.

Em uma modalidade adicional, a doença inflamatória é uveíte, vasculite, vaginite, asma, doença muscular inflamatória, dermatite, cistite intersticial, colite, doença de Crohn, dermatomiosite, hepatite e hepatite crônica recidivante.

Outro aspecto consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmula (I) ou (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido ou pró-fármaco deste.

Em uma modalidade, a doença, distúrbio ou condição no mamífero é selecionada de glomerulonefrite, doenças ou distúrbios hepáticos, doenças ou distúrbios renais, doença pulmonar obstrutiva crônica, osteoporose, eczema, fibrose pulmonar, tireoidite, fibrose cística, e cirrose biliar primária.

Em uma modalidade, a doença, distúrbio ou condição é

artrite reumatóide.

Em uma modalidade, a doença, distúrbio ou condição é psoríase.

Em uma modalidade, a doença, distúrbio ou condição é
5 doença inflamatória do intestino.

Em uma modalidade, a doença, distúrbio ou condição é rejeição a transplante de órgão.

Em uma modalidade, a doença, distúrbio ou condição é esclerose múltipla.

10 Um aspecto consiste no uso de um composto de Fórmula (I) ou (II) na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo.

15 Os compostos aqui fornecidos são usados para modulação do cálcio intracelular. Em um aspecto, os compostos aqui fornecidos modulam a atividade do canal SOC. Em um aspecto, os compostos aqui fornecidos modulam a atividade do canal CRAC. Em outro aspecto, os compostos aqui fornecidos
20 modulam a atividade de proteína STIM. Em outro aspecto, os compostos aqui fornecidos modulam a atividade de proteína Orai. Em outro aspecto, os compostos aqui fornecidos modulam as interações funcionais de proteínas STIM com proteínas Orai. Em outro aspecto, os compostos aqui
25 fornecidos reduzem o número de canais SOC funcionais. Em outro aspecto, os compostos aqui fornecidos reduzem o número de canais CRAC funcionais. Em um aspecto, os compostos aqui descritos são bloqueadores do canal SOC. Em um aspecto, os compostos aqui descritos são bloqueadores do
30 canal CRAC ou moduladores do canal CRAC.

Em um aspecto, os compostos de Fórmulas (I) ou (II) são inibidores seletivos da atividade do canal CRAC.

Outros objetivos, características e vantagens dos compostos, composições, métodos e usos aqui descritos ficarão evidentes a partir da descrição detalhada seguinte. Deve-se entender, no entanto, que a descrição detalhada e os exemplos específicos, embora indiquem modalidades específicas, são apresentados apenas com fins ilustrativos, na medida em que várias alterações e modificações dentro do espírito e do escopo da revelação ficarão evidentes a partir desta descrição detalhada.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 esquematiza a via do canal I_{CRAC} .

A Figura 2 mostra os traços de I_{CRAC} típicos em células que superexpressam estavelmente Orai-1 e STIM-1 humanas em resposta ao estímulo de voltagem imediatamente após interrupção, antes de I_{CRAC} ser ativado e em 5 min após I_{CRAC} ser totalmente ativado por depleção de estoques de cálcio intracelular.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A homeostasia do cálcio celular é um resultado da soma de sistemas reguladores envolvidos no controle dos níveis e movimentos do cálcio intracelular. A homeostasia do cálcio celular é obtida, pelo menos em parte, por ligação de cálcio e por movimento de cálcio para dentro e para fora da célula através da membrana plasmática e dentro da célula por movimento de cálcio através de membranas de organelas intracelulares que incluem, por exemplo, o retículo endoplasmático, retículo sarcoplasmático, mitocôndrias e organelas endocíticas, incluindo endossomos e lisossomos.

O movimento de cálcio através de membranas celulares é realizado por proteínas especializadas. Por exemplo, o cálcio do espaço extracelular pode entrar na célula através de vários canais de cálcio e um permutador de sódio/cálcio e é expulso ativamente da célula por bombas de cálcio e permutadores de sódio/cálcio. O cálcio também pode ser liberado de estoques internos por meio de receptores de inositol trisfosfato ou rianodina e pode ser recolhido por essas organelas por meio de bombas de cálcio.

10 O cálcio pode entrar nas células por qualquer uma entre diversas classes gerais de canais, incluindo, sem limitação, canais de cálcio operados por voltagem (VOC), canais de cálcio capacitivos (SOC) e permutadores de sódio/cálcio operando em modo reverso. Os canais VOC são
15 ativados pela despolarização da membrana e são encontrados em células excitáveis como, por exemplo, nervo e músculo, e, em sua maior parte, não são encontrados em células não excitáveis. Sob algumas condições, o Ca^{2+} pode entrar nas células por meio de permutadores de $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ operando em
20 modo reverso.

A endocitose fornece outro processo pelo qual as células podem captar cálcio do meio extracelular por meio de endossomos. Além disso, algumas células, por exemplo, células exócrinas, podem liberar cálcio por meio de
25 exocitose.

A concentração citosólica de cálcio é fortemente regulada, com níveis de repouso normalmente estimados em aproximadamente $0,1 \mu\text{M}$ em células mamíferas, enquanto a concentração de cálcio extracelular é tipicamente de cerca
30 de 2 mM . Essa forte regulação facilita a transdução de

sinais nas células e dentro delas por meio do fluxo transitório de cálcio através da membrana plasmática e membranas de organelas intracelulares. Há diversos sistemas de transporte de cálcio intracelular e de tampão em células
5 que servem para modelar os sinais de cálcio intracelular e manter uma concentração citoplasmática de cálcio de repouso baixa. Em células em repouso, os componentes principais envolvidos na manutenção dos níveis basais de cálcio são as bombas de cálcio e as vias de extravasamento tanto no
10 retículo endoplasmático quanto na membrana plasmática. Uma perturbação dos níveis citosólicos de cálcio em repouso pode afetar a transmissão de sinais cálcio-dependentes e dar origem a defeitos em diversos processos celulares. Por exemplo, a proliferação celular envolve uma sequência de
15 sinalização de cálcio prolongada. Outros processos celulares que envolvem a sinalização de cálcio incluem, sem limitação, secreção, sinalização de fator da transcrição e fertilização.

Receptores da superfície celular que ativam
20 fosfolipase C (PLC) criam sinais de Ca^{2+} citosólico de fontes intra e extracelulares. Uma elevação inicial transitória de $[\text{Ca}^{2+}]^i$ (concentração de cálcio intracelular) resulta da liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático (ER), que é desencadeada pelo produto de PLC, inositol-
25 1,4,5-trisfosfato (IP_3), abertura de receptores de IP_3 no ER (Streb e cols. *Nature*, 306, 67-69, 1983). Uma fase de subsequente de entrada sustentada de Ca^{2+} através da membrana plasmática então assegura, por meio de canais de cálcio capacitivos (SOC) especializados (no caso de células
30 imunes, os canais SOC são canais de cálcio ativados por

liberação de cálcio (CRAC)) na membrana plasmática. A entrada capacitiva de Ca^{2+} (SOCE) é o processo pelo qual o esvaziamento dos próprios estoques de Ca^{2+} ativa canais de Ca^{2+} na membrana plasmática para ajudar a reabastecer os
5 estoques (Putney. *Cell Calcium*, 7, 1-12, 1986; Parekh e cols., *Physiol. Rev.* 757-810; 2005). SOCE faz mais do que simplesmente fornecer Ca^{2+} para o reabastecimento dos estoques, mas ele próprio pode gerar sinais de Ca^{2+} sustentados que controlam funções essenciais como, por
10 exemplo, expressão gênica, metabolismo celular e exocitose (Parekh e Putney, *Physiol. Rev.* 85, 757-810 (2005)).

Em linfócitos e mastócitos, a ativação de antígeno ou receptores Fc, respectivamente, causa a liberação de Ca^{2+} de estoques intracelulares, o que, por sua vez, leva ao
15 influxo de Ca^{2+} através de canais CRAC na membrana plasmática. A elevação subsequente do Ca^{2+} intracelular ativa calcineurina, uma fosfatase que regula o fator da transcrição NFAT. Em células em repouso, NFAT é fosforilado e reside no citoplasma, mas quando desfosforilado por
20 calcineurina, NFAT se desloca para o núcleo e ativa programas genéticos diferentes, dependendo das condições de estimulação e tipo de célula. Em resposta às infecções e durante rejeição de transplante, parceiros de NFAT com o
fator da transcrição AP-1 (Fos-Jun) no núcleo de células T "efetoras" transativam genes de citocina, genes que regulam
25 a proliferação de células T e outros genes que orquestram uma resposta imune ativa (Rao e cols., *Annu. Rev. Immunol.*, 1997; 15: 707-47). Em contraste, em células T que reconhecem auto-antígenos, NFAT é ativado na ausência de
30 AP-1, e ativa um programa de transcrição conhecido como

"anergia", que suprime respostas autoimunes (Macian e cols., "Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance". *Cell*. 14 de junho de 2002; 109(6): 719-31). Em uma subclasse de células T conhecidas como células T reguladoras que suprimem a autoimunidade mediada por células T efetoras autorreativas, parceiros de NFAT com o fator da transcrição FOXP3 ativam genes responsáveis pela função supressora (Wu e cols., *Cell*, 28 de julho de 2006; 126(2): 375-87; Rudensky A.Y., Gavin M., Zheng Y. *Cell*. 28 de julho de 2006; 126(2): 253-256).

O retículo endoplasmático (ER) realiza diversos processos. O ER tem um papel tanto como um tanque de Ca^{2+} quanto como um estoque de Ca^{2+} sensível a agonista, e o enovelamento/processamento de proteína ocorre em seu lúmen. Nesse último caso, várias proteínas chaperone Ca^{2+} -dependentes asseguram que proteínas recém-sintetizadas sejam dobradas corretamente e sejam enviadas para sua destinação apropriada. O ER também está envolvido no tráfego de vesículas, liberação de sinais de estresse, regulação do metabolismo de colesterol e apoptose. Muitos desses processos necessitam de Ca^{2+} intraluminal, e o enovelamento incorreto de proteínas, respostas ao estresse de ER e apoptose podem ser induzidos por depleção do ER de Ca^{2+} por períodos de tempo prolongados. Como ele contém uma quantidade finita de Ca^{2+} , é claro que o teor de Ca^{2+} do ER deve cair após liberação daquele Ca^{2+} durante estimulação. No entanto, para preservar a integridade funcional do ER, é vital que o teor de Ca^{2+} não caia muito ou que seja mantido pelo menos em um nível baixo. O reabastecimento do ER com Ca^{2+} é, portanto, um processo central para todas as células

eucarióticas. Como uma queda do teor do Ca^{2+} do ER ativa canais capacitivos de Ca^{2+} na membrana plasmática, acredita-se que uma função importante dessa via de entrada de Ca^{2+} seja a manutenção dos níveis de Ca^{2+} do ER que são
5 necessários para síntese e enovelamento de proteína adequados. No entanto, os canais capacitivos de Ca^{2+} possuem outros papéis importantes.

A compreensão da entrada capacitiva de cálcio foi fornecida por estudos eletrofisiológicos que estabeleceram
10 que o processo de esvaziamento dos estoques ativava uma corrente de Ca^{2+} em mastócitos denominada corrente de Ca^{2+} ativada pela liberação de Ca^{2+} ou I_{CRAC} . I_{CRAC} é altamente seletivo para Ca^{2+} , não é ativado por voltagem, e retifica a entrada de cálcio. Ele é encontrado em vários tipos de
15 células, principalmente de origem hematopoiética. I_{CRAC} não é a única corrente capacitiva, e agora fica claro que o influxo capacitivo engloba uma família de canais permeáveis ao Ca^{2+} , com propriedades diferentes em diferentes tipos de células. I_{CRAC} foi a primeira corrente capacitiva de Ca^{2+} a
20 ser descrita e permanece um modelo popular para o estudo do influxo capacitivo.

Os canais capacitivos de cálcio podem ser ativados por qualquer procedimento que esvazie os estoques de Ca^{2+} do ER; parece não fazer diferença como os estoques são
25 esvaziados, o efeito líquido é a ativação da entrada capacitiva de Ca^{2+} . Fisiologicamente, o esvaziamento do estoque é provocado por um aumento nos níveis de IP₃ ou de outros sinais de liberação de Ca^{2+} , seguido por liberação de Ca^{2+} dos estoques; mas há vários outros métodos para o
30 esvaziamento dos estoques. Esses métodos incluem os

seguintes:

1) elevação de IP_3 no citosol (após estimulação do receptor ou diálise do citosol com o próprio IP_3 ou congêneres relacionados como o $Ins(2,4,5)P_3$ análogo não metabolizável);

2) aplicação de um ionóforo de Ca^{2+} (por exemplo, ionomicina) para permeabilizar a membrana do ER;

3) diálise do citoplasma com concentrações elevadas de quelantes de Ca^{2+} (por exemplo, EGTA ou BAPTA), que fazem a quelação do Ca^{2+} que extravasa dos estoques e, dessa forma, evitam o reabastecimento do estoque;

4) exposição aos inibidores da Ca^{2+} -ATPase retículo sarcoplasmático/endoplasmático (SERCA) como, por exemplo, tapsigargina, ácido ciclopiazônico e di-terc-butilhidroquinona;

5) sensibilização dos receptores de IP_3 aos níveis de repouso de $InsP_3$ com agentes como timerosal; e

6) carga de quelantes metálicos de Ca^{2+} permeáveis à membrana como, por exemplo, N,N,N',N' -tetrakis(2-píridilmetil)etileno diamina (TPEN), diretamente nos estoques.

Por meio de ação das massas, TPEN reduz a concentração intraluminal de Ca^{2+} livre, sem alterar o Ca^{2+} total do estoque, de tal forma que seja gerado o dependente da depleção do estoque.

Esses métodos de esvaziamento de estoques não são desprovidos de problemas potenciais. A característica fundamental da entrada capacitiva de Ca^{2+} é que é a queda do teor de Ca^{2+} dentro dos estoques, e não a elevação subsequente da concentração de Ca^{2+} citoplasmático, que

ativa os canais. No entanto, bloqueadores da bomba de ionomicina e SERCA geralmente causam uma elevação na concentração de Ca^{2+} citoplasmático em consequência da depleção do estoque, e essa elevação no Ca^{2+} poderia abrir os canais de cátions ativados por Ca^{2+} permeáveis ao Ca^{2+} . Uma forma de evitar esses problemas é utilizar agentes sob condições nas quais o Ca^{2+} citoplasmático tenha sido fortemente tamponado com concentrações elevadas de quelante de Ca^{2+} como, por exemplo, EGTA ou BAPTA.

10 Entrada capacitiva de cálcio

A concentração reduzida de cálcio em estoques de cálcio intracelular como, por exemplo, o retículo endoplasmático, resultante da liberação de cálcio destes, fornece um sinal para o influxo de cálcio do meio extracelular para dentro da célula. Esse influxo de cálcio, que produz uma elevação sustentada em "platô" da concentração de cálcio citosólico, geralmente não se baseia em canais da membrana plasmática controlados por voltagem e não envolve a ativação de canais de cálcio por cálcio. Esse mecanismo do influxo de cálcio é denominado entrada capacitiva de cálcio (CCE), ativada pela liberação de cálcio, entrada capacitiva de cálcio ou operada por depleção. A entrada capacitiva de cálcio pode ser registrada como uma corrente iônica com propriedades distintas. Essa corrente é denominada I_{SOC} (corrente capacitiva) ou I_{CRAC} (corrente ativada por liberação de cálcio).

A análise eletrofisiológica de correntes capacitivas ou ativadas por liberação de cálcio revela propriedades biofísicas distintas (veja, por exemplo, Parekh e Penner

(1997) *Physiol. Rev.* 77: 901-930) dessas correntes. Por exemplo, a corrente pode ser ativada por depleção de estoques de cálcio intracelular (por exemplo, por ativadores não fisiológicos como, por exemplo, 5 taptisigargina, CPA, ionomicina e BAPTA, e ativadores fisiológicos como, por exemplo, IP_3), e pode ser seletiva para cátions divalentes, por exemplo, cálcio, em relação aos íons monovalentes em soluções ou condições fisiológicas, pode ser influenciada por alterações nos 10 níveis de cálcio citosólico, e pode exibir seletividade e condutividade alteradas na presença de concentrações extracelulares baixas de cátions divalentes. A corrente também pode ser bloqueada ou aumentada por 2-APB (dependendo da concentração) e bloqueada por SKF96365 e 15 Gd^{3+} , e geralmente pode ser descrita como uma corrente de cálcio que não é estritamente controlada por voltagem.

Estudos de patch-clamp em mastócitos e células T leucêmicas de Jurkat estabeleceram o mecanismo de entrada de CRAC como um canal iônico com características biofísicas 20 distintivas, incluindo uma seletividade elevada por Ca^{2+} pareada com uma condutância extremamente baixa. Além disso, foi demonstrado que o canal CRAC preenche os critérios rigorosos para ser considerado capacitivo, que consiste na ativação unicamente pela redução de Ca^{2+} no ER, e não por 25 Ca^{2+} citosólico ou outros mensageiros gerados por PLC (Prakriya e cols., Em "Molecular and Cellular Insights into Ion Channel Biology" (ed. Robert Maue) 121-140 (Elsevier Science, Amsterdam, 2004)).

Regulação da entrada capacitiva de cálcio por estoques
30 de cálcio intracelular

A entrada capacitiva de cálcio é regulada pelo nível de cálcio dentro de um estoque de cálcio intracelular. Os estoques de cálcio intracelular podem ser caracterizados pela sensibilidade aos agentes, que podem ser fisiológicos ou farmacológicos, que ativam a liberação de cálcio pelos estoques ou inibem a captação de cálcio nos estoques. Diferentes células foram estudadas na caracterização de estoques de cálcio intracelular, e os estoques foram caracterizados como sensíveis a vários agentes, incluindo, sem limitação, IP_3 e compostos que têm impacto sobre o receptor de IP_3 , taspigargina, ionomicina e/ou ADP-ribose cíclica (cADPR) (veja, por exemplo, Berridge (1993) *Nature* 361: 315-325; Churchill e Louis (1999) *Am. J. Physiol.* 276: C426-C434; Dargie e cols. (1990) *Cell Regul.* 1: 279-290; Gerasimenko e cols. (1996) *Cell* 84: 473-480; Gromoda e cols. (1995) *FEBS Lett.* 360: 303-306; Guse e cols. (1999) *Nature* 398: 70-73).

O acúmulo de cálcio dentro das organelas de armazenamento do retículo endoplasmático e do retículo sarcoplasmático (SR; uma versão especializada do retículo endoplasmático no músculo estriado) é obtido por meio de cálcio-ATPases do retículo sarcoplasmático-endoplasmático (SERCAs), comumente denominadas bombas de cálcio. Durante a sinalização (ou seja, quando os canais do retículo endoplasmático são ativados para permitir a liberação de cálcio pelo retículo endoplasmático para dentro do citoplasma), o cálcio do retículo endoplasmático é reabastecido pela bomba de SERCA com cálcio citoplasmático que entrou na célula a partir do meio extracelular (Yu e Hinkle (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 23.648-23.653; Ilofer e

cols. (1998) *EMBO J.* 17: 1.986-1.995).

Os canais de liberação de cálcio associados aos receptores de IP_3 e rianodina permitem a liberação controlada de cálcio pelo retículo endoplasmático e sarcoplasmático para o citoplasma, resultando em aumentos transitórios na concentração citoplasmática de cálcio. A liberação de cálcio mediada pelo receptor de IP_3 é desencadeada por IP_3 formado pela degradação de fosfoinositídeos da membrana plasmática por meio da ação de fosfolipase C, que é ativada pela ligação de um agonista a um receptor acoplado à proteína G ou tirosina quinase da membrana plasmática. A liberação de cálcio mediada por receptor de rianodina é desencadeada por um aumento no cálcio citoplasmático e é denominada liberação de cálcio induzida por cálcio (CICR). A atividade de receptores de rianodina (que possuem afinidade por rianodina e cafeína) também pode ser regulada por ADP-ribose cíclica.

Dessa forma, os níveis de cálcio nos estoques, e no citoplasma, flutuam. Por exemplo, concentração de cálcio livre do ER pode diminuir de uma faixa de cerca de 60-400 μM até cerca de 1-50 μM quando células HeLa são tratadas com histamina, um agonista de receptores de histamina ligados à PLC (Miyawaki e cols. (1997) *Nature* 388: 882-887). A entrada capacitiva de cálcio é ativada à medida que a concentração de cálcio livre dos estoques intracelulares é reduzida. A depleção de cálcio do estoque, bem como um aumento concomitante na concentração de cálcio citosólico, pode, dessa forma, regular entrada capacitiva de cálcio nas células.

30 **Tamponamento do cálcio citoplasmático**

A ativação por agonista de processos de sinalização em células pode envolver aumentos dramáticos na permeabilidade ao cálcio do retículo endoplasmático, por exemplo, por meio da abertura de canais de receptor de IP_3 , e da membrana plasmática por meio da entrada capacitiva de cálcio. Esses aumentos da permeabilidade ao cálcio estão associados a um aumento na concentração de cálcio citosólico que pode ser separado em dois componentes: um "pico" de liberação de cálcio pelo retículo endoplasmático durante a ativação do receptor de IP_3 , e uma fase de platô, que é uma elevação sustentada dos níveis de cálcio resultante da entrada de cálcio no citoplasma do meio extracelular. Mediante estimulação, a concentração de repouso de cálcio intracelular livre de cerca de 100 nM pode se elevar globalmente a mais do que 1 μM e ainda mais em microdomínios da célula. A célula modula esses sinais de cálcio com tampões endógenos de cálcio, incluindo tamponamento fisiológico por organelas como, por exemplo, mitocôndrias, retículo endoplasmático e Golgi. A captação mitocondrial de cálcio por meio de um uniporter na membrana interna é conduzida pelo grande potencial de membrana mitocondrial negativo, e o cálcio acumulado é liberado lentamente por meio de permutadores sódio-dependentes e sódio-independentes, e, sob algumas circunstâncias, do poro de transição da permeabilidade (PTP). Dessa forma, as mitocôndrias podem atuar como tampões de cálcio por recolhimento de cálcio durante períodos de ativação celular e podem liberá-lo lentamente mais tarde. A captação de cálcio no retículo endoplasmático é regulada pela cálcio-ATPase do retículo sarcoplasmático e endoplasmático

(SERCA). A captação de cálcio no Golgi é mediada por uma ATPase de transporte de cálcio do tipo P (PMR1/ATP2C1). Adicionalmente, há evidências de que uma quantidade significativa do cálcio liberado mediante ativação do receptor de IP_3 é expulsa da célula por meio da ação da cálcio-ATPase da membrana plasmática. Por exemplo, cálcio-ATPases da membrana plasmática fornecem o mecanismo dominante para depuração de cálcio em células T humanas e células de Jurkat, embora a troca sódio/cálcio também contribua para a depuração de cálcio em células T humanas. Dentro de organelas de armazenamento de cálcio, os íons cálcio podem estar ligados a proteínas de tamponamento de cálcio especializadas como, por exemplo, calsequestrinas, calreticulinas e calnexinas. Adicionalmente, há proteínas de tamponamento de cálcio no citosol que modulam os picos de cálcio e ajudam na redistribuição de íons cálcio. Dessa forma, proteínas e outras moléculas que participam em qualquer um desses e de outros mecanismos através dos quais os níveis de cálcio citosólico podem ser reduzidos são proteínas que estão envolvidas, participam e/ou permitem o tamponamento do cálcio citoplasmático. Dessa forma, o tamponamento do cálcio citoplasmático ajuda a regular os níveis de Ca^{2+} citoplasmático durante períodos de influxo sustentado de cálcio através de canais SOC ou picos de liberação de Ca^{2+} . Grandes aumentos nos níveis de Ca^{2+} citoplasmático ou o reabastecimento do estoque desativam SOCE.

Eventos downstream mediados pela entrada de cálcio

Além das alterações intracelulares nos estoques de cálcio, a entrada capacitiva de cálcio afeta diversos

eventos que são conseqüentes ou adicionais às alterações capacitivas. Por exemplo, o influxo de Ca^{2+} resulta na ativação de um grande número de enzimas calmodulina-dependentes que incluem a serina fosfatase calcineurina. A
5 ativação de calcineurina por um aumento do cálcio intracelular resulta em processos secretores agudos como, por exemplo, degranulação de mastócitos. Mastócitos ativados liberam grânulos pré-formados contendo histamina, heparina, $\text{TNF}\alpha$ e enzimas como, por exemplo, β -
10 hexosaminidase. Alguns eventos celulares como, por exemplo, proliferação de células B e T, exigem sinalização sustentada de calcineurina, o que exige um aumento sustentado do cálcio intracelular. Diversos fatores da transcrição são regulados por calcineurina, incluindo NFAT
15 (fator nuclear de células T ativadas), MEF2 e $\text{NF}\kappa\text{B}$. Os fatores da transcrição NFAT desempenham papéis importantes em muitos tipos de célula, incluindo células imunes. Nas células imunes, NFAT medeia a transcrição de um grande número de moléculas, incluindo citocinas, quimiocinas e
20 receptores da superfície celular. Elementos de transcrição para NFAT foram encontrados dentro dos promotores de citocinas como, por exemplo, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, bem como em fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) e
25 interferon gama (γ -IFN).

A atividade de proteínas de NFAT é regulada por seu nível de fosforilação, o qual, por sua vez, é regulado tanto por calcineurina quanto por NFAT quinases. A ativação de calcineurina por um aumento dos níveis do cálcio
30 intracelular resulta na desfosforilação de NFAT e entrada

no núcleo. A refosforilação de NFAT mascara a sequência de localização nuclear de NFAT e evita sua entrada no núcleo. Por causa de sua forte dependência da desfosforilação mediada por calcineurina quanto à localização e atividade, NFAT é um indicador sensível de níveis de cálcio intracelular livre.

Doenças, distúrbios ou condições

Estudos clínicos demonstram que o canal CRAC é absolutamente necessário para a ativação de genes subjacentes à resposta de célula T ao antígeno. A entrada sustentada de cálcio é necessária para ativação de linfócitos e resposta imune adaptiva. A entrada de cálcio nos linfócitos ocorre primariamente através dos canais CRAC. O cálcio liberado leva à ativação de NFAT e expressão de citocinas necessárias à resposta imune. A inibição da entrada capacitiva de cálcio é uma forma eficiente para evitar a ativação da célula T.

A inibição da atividade do canal CRAC com os compostos aqui descritos, tais como os compostos de Fórmulas (I)-(V), fornece um meio para o fornecimento de terapia imunossupressora, como demonstrado pela eliminação de entrada capacitiva de cálcio observada em pacientes com imunodeficiência combinada grave (SCID). Células T, fibroblastos e, em alguns casos, células B, de pacientes com imunodeficiência de célula T ou SCID que possuem um defeito principal na ativação da célula T mostram um forte defeito na entrada capacitiva de cálcio (Feske e cols. (2001) *Nature Immunol.* 2: 316-324; Paratiseti e cols. (1994). *J. Biol. Chem.* 269: 32.327-32.335; e Le Deist e cols. (1995) *Blood* 85: 1.053-1.062). Os pacientes com SCID

não possuem resposta imune adaptativa, mas sem nenhum déficit ou toxicidade em órgãos principais. O fenótipo do paciente com SCID indica que a inibição de canais CRAC é uma estratégia eficaz para a imunossupressão.

5 **Doenças/distúrbios que envolvem inflamação e doenças/distúrbios relacionados ao sistema imunológico**

Doenças ou distúrbios que podem ser tratados ou evitados com o uso dos compostos, composições e métodos aqui fornecidos incluem doenças e distúrbios que envolvem
10 inflamação e/ou que estão relacionados ao sistema imunológico. Essas doenças incluem, sem limitação, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, glomerulonefrite, doenças neuroinflamatórias como, por exemplo, esclerose múltipla, e
15 distúrbios do sistema imunológico.

A ativação de neutrófilos (PMN) por mediadores inflamatórios é parcialmente obtida por aumento da concentração de cálcio citosólico. Acredita-se que o influxo capacitivo de cálcio, em particular, tenha um papel
20 importante na ativação de PMN. Foi demonstrado que o trauma aumenta o influxo capacitivo de cálcio de PMN (Hauser e cols. (2000). *J. Trauma Injury Infection and Critical Care* 48 (4): 592-598) e que elevações prolongadas da concentração de cálcio citosólico em função do influxo
25 capacitivo de cálcio aumentado podem alterar o acoplamento estímulo-resposta às quimiotaxinas e contribuem para a disfunção de PMN após lesão. A modulação da concentração de cálcio citosólico em PMN através de canais capacitivos de cálcio pode, portanto, ser útil na regulação da inflamação
30 mediada por PMN e preserva a função cardiovascular após

lesão, choque ou sépsis (Hauser e cols. (2001) *J. Leukocyte Biology* 69 (1): 63-68).

O cálcio tem um papel crucial na ativação de linfócitos. A ativação de linfócitos, por exemplo, por
5 estimulação de antígeno, resulta em aumentos rápidos na concentração de cálcio intracelular livre e na ativação de fatores da transcrição, incluindo fator nuclear de células T ativadas (NFAT), NF- κ B, JNK1, MEF2 e CREB. NFAT é um regulador da transcrição crucial dos genes de IL-2 (e de
10 outra citocina) (veja, por exemplo, Lewis (2001) *Annu. Rev. Immunol* 19: 497-521). A elevação sustentada do nível de cálcio intracelular é necessária para manter NFAT em um estado transcricionalmente ativo, e é dependente da entrada capacitiva de cálcio. A redução ou bloqueio da entrada
15 capacitiva de cálcio em linfócitos bloqueia a ativação de linfócitos cálcio-dependente. Dessa forma, a modulação do cálcio intracelular e, particularmente, da entrada capacitiva de cálcio (por exemplo, redução, eliminação de entrada capacitiva de cálcio) em linfócitos pode ser um
20 método para o tratamento de distúrbios imunes e relacionados ao sistema imunológico, incluindo, por exemplo, doenças/distúrbios imunológicos crônicos, doenças/distúrbios imunológicos agudos, doenças/distúrbios autoimunes e de imunodeficiência, doenças/distúrbios que
25 envolvem inflamação, rejeições de enxerto de transplante de órgão e doença enxerto versus hospedeiro e respostas imunes alteradas (por exemplo, hiperativas). Por exemplo, o tratamento de uma doença/distúrbio autoimune pode envolver a redução, bloqueio ou eliminação da entrada capacitiva de
30 cálcio em linfócitos.

Exemplos de distúrbios imunes incluem psoríase, artrite reumatóide, vasculite, doença inflamatória do intestino, dermatite, osteoartrite, asma, doença muscular inflamatória, rinite alérgica, vaginite, cistite intersticial, esclerodermia, osteoporose, eczema, rejeição de enxerto de transplante alogênico ou xenogênico (órgão, medula óssea, células-tronco e outras células e tecidos), doença enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso, doença inflamatória, diabetes tipo I, fibrose pulmonar, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, tireoidite (por exemplo, tireoidite de Hashimoto e autoimune), miastenia grave, anemia hemolítica autoimune, esclerose múltipla, fibrose cística, hepatite crônica recidivante, cirrose biliar primária, conjuntivite alérgica e dermatite atópica.

Câncer e outras doenças proliferativas

Compostos de Fórmula (I)-(V), composições destes e métodos aqui fornecidos podem ser usados em relação ao tratamento de malignidades, incluindo, sem limitação, malignidades de origem linforreticular, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de cólon, câncer endometrial, câncer da cabeça e pescoço, câncer de pulmão, melanoma, câncer ovariano, câncer de próstata e câncer retal. A entrada capacitiva de cálcio pode ter um papel importante na proliferação celular em células cancerosas (Weiss e cols. (2001) *International Journal of Cancer* 92 (6): 877-882).

A inibição de SOCE é suficiente para evitar a proliferação de células tumorais. O derivado de pirazol BTP-2, um bloqueador direto de ICRAC, inibe SOCE e proliferação em células de Jurkat (Zitt e cols., *J. Biol. Chem.*, 279, 12.427-12.437, 2004) e em células de câncer de

cólon. Foi sugerido que SOCE sustentado necessita de captação de Ca^{2+} mitocondrial (Nunez e cols., *J. Physiol.* 571, 1, 57-73, 2006) e que a prevenção da captação de Ca^{2+} mitocondrial leva à inibição de SOCE (Floth e cols., *P.N.A.S.*, 97, 10.607-10.612, 2000; Hoth e cols., *J. Cell. Biol.* 137, 633-648, 1997; Glitsch e cols., *EMBO J.*, 21, 6.744-6.754, 2002). A estimulação de células de Jurkat induz SOCE sustentado e ativação da fosfatase calcineurina Ca^{2+} -dependente que desfosforila NFAT, promovendo a expressão e proliferação de interleucina-2. Compostos de Fórmula (I)-(V) inibem SOCE e podem ser usados no tratamento de câncer ou de outras doenças ou condições proliferativas.

Doenças e distúrbios hepáticos

Doenças ou distúrbios que podem ser tratados ou evitados com o uso dos compostos de Fórmula (I)-(V), composições destes, e métodos aqui fornecidos incluem doenças e distúrbios hepáticos ou do fígado. Essas doenças e distúrbios incluem, sem limitação, lesão hepática, por exemplo, em função de transplante, hepatite e cirrose.

A entrada capacitiva de cálcio foi implicada em doença hepática crônica (Tao e cols. (1999) *J. Biol. Chem.*, 274(34): 23.761-23.769), bem como lesão de transplante após conservação a frio-reoxigenação aquecida (Elimadi e cols. (2001) *Am. J. Physiology*, 281 (3 Parte 1): G809- G815).

Doenças e distúrbios renais

Doenças ou distúrbios que podem ser tratados ou evitados com o uso dos métodos aqui fornecidos incluem doenças e distúrbios renais. A hiperplasia da célula mesangial é freqüentemente uma característica fundamental

dessas doenças e distúrbios. Essas doenças e distúrbios podem ser causados por mecanismos imunológicos ou outros mecanismos de lesão, incluindo IgAN, glomerulonefrite membranoproliferativa ou nefrite do lúpus. Desequilíbrios
 5 no controle da replicação da célula mesangial também parecem ter um papel na patogênese de insuficiência renal progressiva.

O turnover de células mesangiais no rim normal do adulto é muito baixo, com uma taxa de renovação de menos de
 10 1%. Uma característica proeminente das doenças glomerulares/renais é a hiperplasia mesangial causada por taxa de proliferação elevada ou perda celular reduzida de células mesangiais. Quando a proliferação de células mesangiais é induzida sem perda de células, por exemplo, em
 15 função de estimulação mitogênica, pode surgir glomerulonefrite mesangioproliferativa. Dados indicaram que reguladores do crescimento da célula mesangial, particularmente fatores de crescimento, podem atuar por regulação de canais capacitivos de cálcio (Ma e cols.
 20 (2001) *J. Am. Soc. Of Nephrology*, 12:(1) 47-53). Moduladores do influxo capacitivo de cálcio podem ajudar no tratamento de doenças glomerulares por inibição da proliferação de células mesangiais.

Canais capacitivos de cálcio

25 Estudos clínicos demonstram que o canal CRAC, um tipo de canal SOC, é absolutamente necessário para a ativação de genes subjacentes à resposta de célula T ao antígeno (Partiseti e cols., *J. Biol. Chem.*, 269, 32.327-32.335, 1994; Feske e cols., *Curr. Biol.* 15, 1.235-1.241, 2005).
 30 SOCE pode contribuir diretamente para a elevação dos níveis

de Ca^{2+} citosólico ($[\text{Ca}^{2+}]_i$), como em linfócitos T nos quais os canais CRAC geram os sinais de Ca^{2+} sustentados necessários para conduzir a expressão gênica subjacente à ativação da célula T por antígeno. A entrada sustentada de cálcio é necessária para ativação de linfócitos e para a resposta imune adaptativa. A entrada de cálcio nos linfócitos ocorre primariamente através dos canais CRAC. Níveis aumentados de cálcio levam à ativação de NFAT e à expressão de citocinas necessárias à resposta imune.

O canal CRAC possui uma impressão digital biofísica distinta, dependência do estoque quantificável e função essencial em células T. Estudos demonstraram que os canais CRAC são formados a partir de duas proteínas componentes, que interagem para formar canais CRAC. O canal CRAC é montado por dois componentes funcionais, STIM-1 e Orai-1. STIM-1 (molécula de interação estromal 1) foi identificada como o sensor mamífero de Ca^{2+} do ER (Liou, J. e cols. *Curr. Biol.* 15, 1.235-1.241 (2005); Roos, J. e cols. *Cell Biol.* 169, 435-445 (2005); WO 20041078995; US 2007/0031814). Orai-1/CRACM 1 foi identificado como um componente do canal CRAC mamífero (Feske, S. e cols. *Nature* 441, 179-185 (2006); Vig, M. e cols. *Science* 312, 1.220-1.223 (2006); Zhang, S.L. e cols. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 9.357-9.362 (2006)).

STIM-1 é o sensor de Ca^{2+} dentro dos estoques de Ca^{2+} do ER, movendo-se em resposta à depleção do estoque na ponta do ER perto da membrana plasmática. Orai-1 é uma subunidade formadora de poro do canal CRAC na membrana plasmática. Cada uma das duas proteínas da membrana STIM-1 e Orai-1 demonstrou ser essencial para a ativação de canais

CRAC.

A expressão de STIM-1 e Orai-1 em células renais embrionárias humanas 293 (células HEK293) reconstitui canais CRAC funcionais. A expressão de Orai-1 isoladamente
5 reduz fortemente a entrada capacitiva de Ca^{2+} em células HEK293 e a liberação de corrente de Ca^{2+} ativada por Ca^{2+} (I_{CRAC}) em leucemia de células basofílicas de rato. No entanto, expressa juntamente com a proteína sensível ao estoque STIM-1, Orai-1 causa um aumento maciço de SOCE,
10 aumentando a taxa de entrada de Ca^{2+} em até 103 vezes. Essa entrada de Ca^{2+} é inteiramente estoque-dependente, na medida em que a mesma co-expressão não causa entrada de Ca^{2+} estoque-independente mensurável. A entrada é completamente bloqueada pelo bloqueador de canal
15 capacitivo, 2-aminoetoxidifenilborato. As proteínas STIM são sensíveis ao estoque de Ca^{2+} e mediam o acoplamento da membrana do retículo endoplasmático-membrana plasmática, sem propriedades intrínsecas de canal. Orai-1 contribui para o componente do canal da membrana plasmática
20 responsável pela entrada de Ca^{2+} . A supressão da função do canal CRAC por superexpressão de Orai-1 reflete uma estequiometria necessária entre STIM-1 e Orai-1 (Soboloff e cols., *J. Biol. Chem.* Vol. 281, N° 30, 20.661-20.665, 2006).

25 Proteínas da molécula de interação estromal (STIM)

Em uma avaliação de RNAi em células de *Drosophila* S2 usando a entrada de Ca^{2+} ativada por tapsigargina como um marcador para canais capacitivos, um gene gerou uma entrada de Ca^{2+} substancialmente reduzida, e aquele gene codificava
30 a proteína da molécula de interação estromal (STIM) (Roos,

J. e cols. *J. Cell. Biol.* 169, 435-445, 2005). Há dois homólogos de STIM em células mamíferas, STIM-1 e STIM-2, ambas parecendo ser amplamente distribuídas (Williams e cols., *Biochem.* 1º de agosto de 2001; 357 (Pt. 3): 673-85).

5 STIM-1 é o sensor de Ca^{2+} do ER para a entrada capacitiva de Ca^{2+} . STIM-1 é uma proteína da membrana do tipo I de 77 kDa com múltiplos domínios previstos de interação protéica ou sinalização, e está localizada predominantemente no ER, mas também em certo grau na membrana plasmática.

10 O knockdown de STIM-1 por RNAi reduziu substancialmente I_{CRAC} em células de Jurkat T e a entrada capacitativa de Ca^{2+} em células epitéliais HEK293 e células de neuroblastoma SH-SY5Y. No entanto, o knockdown da STIM-2 intimamente relacionada não teve nenhum efeito. Esses
15 resultados indicam um papel essencial de STIM (*Drosophila*) e STIM-1 (mamíferos) no mecanismo de ativação de canais capacitivos. É improvável que STIM-1 seja o próprio canal capacitivo. Ela não possui seqüência canal-like, e a superexpressão da proteína aumentou apenas modestamente a
20 entrada de Ca^{2+} . STIM-1 está localizada tanto na membrana plasmática quanto em membranas intracelulares como o ER (Manji e cols., *Biochim. Biophys. Acta.* 31 de agosto de 2000; 1.481(1): 147-55, 2000). A seqüência de proteína sugere que ela transpõe a membrana uma vez, com seu
25 terminal NH_2 orientado em direção ao lúmen do ER ou ao espaço extracelular. O terminal NH_2 contém um domínio EF-hand, e funciona como o sensor de Ca^{2+} no ER. A proteína também contém domínios de interação proteína-proteína, notavelmente domínios coiled-coiled no citoplasma e um
30 motivo estéril (SAM) no ER (ou no espaço extracelular),

ambos próximos do domínio transmembrana previsto. STIM-1 pode oligomerizar e, dessa forma, a proteína no ER e na membrana plasmática poderia interagir unindo os dois (Roos, J. e cols. *J. Cell. Biol.* 169, 435-445 (2005)).

5 A fluorescência por reflexão interna total (TIRF) e a microscopia confocal revelam que STIM-1 está distribuída por todo o ER quando os estoques de Ca^{2+} estão cheios, mas se redistribui em pontos distintos próximo à membrana plasmática com a depleção do estoque. Embora a
10 redistribuição de STIM-1 nas regiões juncionais do ER seja lenta (Liou, J. e cols. *Curr. Biol.* 15, 1.235-1.241 (2005); Zhang, S.L. e cols. *Nature* 437, 902-905 (2005), ela precede a abertura de canais CRAC por vários segundos (Wu e cols., *J. Cell. Biol.* 174, 803-813 (2006)) e é, portanto,
15 suficientemente rápida para ser uma etapa essencial na ativação de canais CRAC.

Foi sugerido que a depleção do estoque causa a inserção de STIM-1 na membrana plasmática, onde pode controlar a entrada capacitiva de cálcio através dos canais
20 CRAC (Zhang, S.L. e cols. *Nature* 437, 902-905 (2005); Spassova, M.A. e cols. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103, 4.040-4.045 (2006)).

A evidência crítica para STIM-1 como o sensor de Ca^{2+} para SOCE é que se espera que a mutação dos resíduos de
25 ligação de Ca^{2+} previstos do motivo estrutural *EF-hand* reduza sua afinidade por Ca^{2+} e, dessa forma, mimetize o estado com estoque depletado, fazendo com que STIM-1 se redistribua espontaneamente nos pontos e desencadeie o influxo constitutivo de Ca^{2+} através de SOCs, até mesmo
30 quando os estoques estão cheios (Spassova, M.A. e cols.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 4.040-4.045 (2006); Liou, J. e cols. Curr. Biol. 15, 1.235-1.241 (2005)).

Proteínas Orai

Orai-1 (também conhecido como CRACM 1) é uma proteína da membrana plasmática amplamente expressa, de 33 kDa, com 4 domínios transmembrana e uma ausência de homologia de sequência significativa com outros canais de íons (Vig, M. e cols. Science 312, 1.220-1.223 (2006); Zhang, S.L. e cols. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 9.357-9.362 (2006)).

Estudos de células T de pacientes humanos com uma síndrome de imunodeficiência combinada grave (SCID), na qual o engajamento do receptor de célula T ou a depleção do estoque não ativou a entrada de Ca^{2+} , demonstraram que esta era causada por uma única mutação pontual em Orai-1 (Feske, S. e cols. Nature 441, 179-185 (2006)).

Existem outros homólogos mamíferos de Orai, por exemplo, Orai-2 e Orai-3; no entanto sua função não está claramente definida. Orai-2 e Orai-3 podem exibir atividade do canal SOC quando superexpressas com STIM-1 em células HEK (Mercer, J.C. e cols. J. Biol. Chem. 281, 24.979-24.990 (2006)).

Evidências de que Orai-1 contribui para o poro do canal CRAC foram obtidas por estudos de mutagênese de Orai-1. A seletividade do canal CRAC por íons Ca^{2+} foi demonstrada por mutações em Glu 106 ou Glu 190, que enfraquecem a habilidade de ligação de Ca^{2+} a fim de bloquear a permeação de cátions monovalentes (similar aos mecanismos descritos para canais de Ca^{2+} controlados por voltagem) (Yeromin. A.V. e cols. Nature 443, 226-229 (2006); Vig, M. e cols. Curr. Biol. 16, 2.073-2.079 (2006);

Prakriya, M. e cols. *Nature* 443, 230-233 (2006)).

A neutralização da carga em um par de aspartatos na alça 1-II (Asp 110 e Asp 112) reduz o bloqueio por Gd^{3+} e o bloqueio de corrente para fora por Ca^{2+} extracelular, indicando que esses sítios negativamente carregados promovem o acúmulo de cátions polivalentes próximos à boca do poro.

As correntes observadas por meio de superexpressão de Orai-1 são muito parecidas com I_{CRAC} , e o fato de que Orai-1 pode formar multímeros (Yeromin, A.V. e cols. *Nature* 443, 226-229 (2006); Vig, M. e cols. *Curr. Biol.* 16, 2.073-2.079 (2006); Prakriya, M. e cols. *Nature* 443, 230-233 (2006)) torna provável que o canal CRAC nativo seja um multímero de Orai-1 isoladamente ou em combinação com as subunidades intimamente relacionadas Orai-2 e/ou Orai-3.

Canais de cálcio capacitivos funcionais

A caracterização de canais SOC foi obtida, em grande parte, por um tipo de canal SOC, o canal CRAC. A atividade do canal CRAC é desencadeada pela perda de Ca^{2+} pelo lúmen do ER, que está acoplada à abertura de canais CRAC na membrana plasmática por meio das ações de STIM 1 e Orai-1. A depleção de Ca^{2+} é percebida por STIM-1, fazendo com que ele se acumule na junção do ER adjacente à membrana plasmática. Em um estudo de imagem de Ca^{2+} à base de TIRF para mapear as localizações de canais CRAC abertos, foram observadas elevações de $[Ca^{2+}]_i$ para co-localizar com pontos de STIM-1, mostrando diretamente que os canais CRAC se abrem somente em proximidade extrema a esses sítios (Luik, e cols., *J. Cell. Biol.* 174, 815-825 (2006)).

Em células que co-expressam tanto STIM-1 quanto Orai-

1, a depleção do estoque faz com que a própria Orai 1 se mova de uma distribuição dispersada para se acumular na membrana plasmática diretamente oposta à STIM-1, permitindo que STIM-1 ative o canal (Link, e cols., *J. Cell. Biol.* 174, 815-825 (2006); Xu, P. e cols. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 350, 969-976 (2006)). Dessa forma, os canais CRAC são formados por agrupamentos apostos de STIM-1 no ER e Orai-1 na membrana plasmática. A lacuna da junção entre o ER e a membrana plasmática de onde Orai-1/STIM-1 se agrupam (cerca de 10-25 nm) pode ser suficientemente pequena para permitir interações proteína-proteína entre STIM-1 e Orai-1. Isso é apoiado pelo fato de que STIM-1 e Orai-1 superexpressas podem ser co-imunoprecipitadas (Yeromin, A.V. e cols. *Nature* 443, 226-229 (2006); Vig, M. e cols. *Curr. Biol.* 16, 2.073-2.079 (2006)).

Dessa forma, STIM-1 e Orai-1 interagem diretamente ou como membros de um complexo multiproteínas. Isso foi corroborado observando-se que a expressão da porção citosólica de STIM-1 por si só era suficiente para ativar os canais CRAC em um estudo (Huang, G. N. e cols. *Nature Cell Biol.* 8, 1003-1010 (2006)), e os efeitos da deleção do ERaM/coiled-coil e de outros domínios do terminal C sugerem papéis no agrupamento de STIM-1 e ativação do canal SOC (Baba, Y. e cols. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 16704-16709 (2006)). No lado luminal de STIM-1, a região EF-SAM isolada forma dímeros e multímeros de ordem superior com a remoção de Ca^{2+} in vitro, indicando que a oligomerização de STIM-1 pode ser uma etapa precoce na ativação capacitiva de cálcio (Stathopulos, e cols., *J. Biol. Chem.* 281, 35.855-35.862 (2006)).

Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I)-(V) aqui descritos modulam o cálcio intracelular, por exemplo, inibição ou redução de SOCE e/ou IC_{Ca}. Em outras modalidades, a modulação por compostos de Fórmula (I)-(V) resulta de diversos efeitos como, por exemplo, sem limitação, ligação a uma proteína, interação com uma proteína, ou modulação de interações, atividades, níveis ou qualquer propriedade física, estrutural ou outra propriedade de uma proteína envolvida na modulação do cálcio intracelular (por exemplo, uma proteína STIM e/ou uma proteína Orai).

Por exemplo, métodos para avaliação da ligação ou interação de um agente de teste com uma proteína envolvida na modulação do cálcio intracelular incluem RMN, espectroscopia de massa, espectroscopia por fluorescência, ensaios de proximidade de cintilação, ensaios de ressonância de plasmônio de superfície, e outros. Exemplos de métodos para avaliação da modulação de interações, atividades, níveis ou qualquer propriedade física, estrutural ou outra propriedade de uma proteína envolvida na modulação do cálcio intracelular incluem, sem limitação, ensaios FRET para avaliar os efeitos sobre interações de proteínas, RMN, cristalografia por raios-X e dicroísmo circular para avaliar os efeitos sobre interações de proteínas e sobre propriedades físicas e estruturais de uma proteína, e ensaios de atividade adequados à avaliação de uma atividade em particular de uma proteína.

Compostos

Os compostos aqui descritos modulam o cálcio intracelular e podem ser usados no tratamento de doenças ou

condições nas quais a modulação do cálcio intracelular possua um efeito benéfico. Em uma modalidade, os compostos aqui descritos inibem a entrada capacitiva de cálcio. Em uma modalidade, os compostos de Fórmula (I)-(V) interrompem a montagem de unidades de SOCE. Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (I)-(V) alteram as interações funcionais de proteínas que formam complexos de canal de cálcio capacitivo. Em uma modalidade, os compostos de Fórmula (I)-(V) alteram as interações funcionais de STIM-1 com Orai-1. Em outras modalidades, os compostos de Fórmula (I)-(V) são bloqueadores do poro do canal SOC. Em outras modalidades, os compostos de Fórmula (I)-(V) são bloqueadores do poro do canal CRAC.

Em um aspecto, os compostos aqui descritos inibem a corrente eletrofisiológica (I_{SOC}) diretamente associada aos canais SOC ativados. Em outro aspecto, os compostos aqui descritos inibem a corrente eletrofisiológica (I_{CRAC}) diretamente associada aos canais CRAC ativados.

As doenças ou distúrbios que podem se beneficiar da modulação do cálcio intracelular incluem, sem limitação, uma doença relacionada ao sistema imunológico (por exemplo, uma doença autoimune), uma doença ou distúrbio que envolve inflamação (por exemplo, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, glomerulonefrite, doenças neuroinflamatórias, esclerose múltipla, e distúrbios do sistema imunológico), câncer ou outra doença proliferativa, doença renal e doença hepática. Em um aspecto, os compostos aqui descritos podem ser usados como imunossuppressores para evitar rejeições de enxerto transplante, rejeição de transplante alogênico ou

xeenogênico (órgão, medula óssea, células-tronco, outras células e tecidos), doença enxerto versus hospedeiro. Rejeições de enxerto de transplante podem resultar de transplantes de tecidos ou órgãos. Doença enxerto versus hospedeiro pode resultar de transplante de medula óssea ou de célula-tronco.

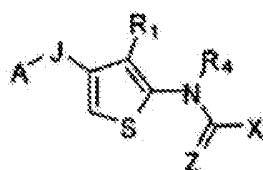
Os compostos aqui descritos modulam uma atividade de, modulam uma interação de, ou se ligam a, ou interagem com pelo menos uma porção de uma proteína no complexo do canal de cálcio capacitivo. Em uma modalidade, os compostos aqui descritos modulam uma atividade de, modulam uma interação de, ou se ligam a, ou interagem com pelo menos uma porção de uma proteína no complexo do canal de cálcio ativado por liberação de cálcio. Em um aspecto, os compostos aqui descritos reduzem o nível de complexos funcionais de canal de cálcio capacitivo. Em um aspecto, os compostos aqui descritos reduzem o nível de complexos ativados de canal de cálcio capacitivo. Em um aspecto, os complexos de canal de cálcio capacitivo são complexos de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio.

Os compostos aqui descritos para tratamento de uma doença ou distúrbio, quando administrados a um indivíduo que possui uma doença ou um distúrbio, reduzem, melhoram ou eliminam eficazmente um sintoma ou manifestação da doença ou distúrbio. Os compostos aqui descritos também podem ser administrados a um indivíduo predisposto a uma doença ou distúrbio que ainda não manifesta um sintoma da doença ou distúrbio, evitando ou retardando o desenvolvimento dos sintomas. O agente pode ter esses efeitos isoladamente ou em combinação com outros agentes, ou pode funcionar para

aumentar um efeito terapêutico de outro agente.

Os compostos aqui descritos, sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes, modulam o cálcio intracelular, e podem ser usados para tratar pacientes nos quais a modulação do cálcio intracelular fornece benefício.

Um aspecto consiste em um composto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

em que:

A é fenil ou benzofurano, em que fenil e benzofurano são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um R; ou A é fenil substituído com dois grupos R em átomos de carbono adjacentes, em que os dois grupos R e os átomos de carbono ao qual estão anexados formam um C₄-C₈ cicloalquil ou C₃-C₈ heterocicloalquil;

R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡R₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

J é uma ligação, NHS(=O)₂, S(=O)₂N(R₄), -C(=O), -C(=O)NHS(=O)₂, -S(=O)₂NHC(=O), N(R₄), -N(R₄)C(=O), -CO₂, -C(=O), -OC(=O), -C(=O)N(R₄), -S, -S(=O) e -S(=O)₂, C₁-C₆ alquilenileno, C₂-C₆ alquilenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆

heteroalquileno, C_3-C_6 cicloalquileno ou C_2-C_6 heterocicloalquileno, em que C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, C_2-C_6 alquinileno, C_1-C_6 heteroalquileno, C_3-C_6 cicloalquileno e C_3-C_6 são opcionalmente substituídos com
 5 pelo menos um R;

R_1 é CO_2R_2 ou um bioisômero de ácido carboxílico, em que R_2 é hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 cicloalquil, C_1-C_6 haloalquil, fenil ou benzil;

Z é O, S, NH, N-CN ou $CHNO_2$;

10 X é W-L-fenil, W-L-B, B, W-L-D ou D, em que fenil, B, e D são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

W é NR_2 , O ou uma ligação;

L é metileno, etileno substituído com pelo menos um R,
 15 C_3-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, C_2-C_6 alquinileno, C_1-C_6 heteroalquileno, C_3-C_6 cicloalquileno ou C_2-C_6 heterocicloalquileno, em que metileno, C_3-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, C_2-C_6 alquinileno, C_1-C_6 heteroalquileno, C_3-C_6 cicloalquileno e C_2-C_6 são opcionalmente substituídos com
 20 pelo menos um R;

B é selecionado de furano, tiofeno, pirrol, piridina, oxazol, tiazol, imidazol, tiadiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, piridazina, pirimidina, pirazina, oxadiazol, tiadiazol, triazol, indol, benzoxazol, benzotiazol,
 25 benzimidazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, pirazolopiridina, imidazopiridina, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, indolizina, purina, furopiridina, tienopiridina, furopirrol, furofurano, tienofurano, 1,4-diidropirrolopirrol, tienopirrol, tienotiofeno, quinolina,
 30 isoquinolina, furopirazol, tienopirazol e 1,6-

diidropirrolpirazol;

D é C₃-C₁₀ cicloalquil ou C₂-C₉ heterocicloalquil;

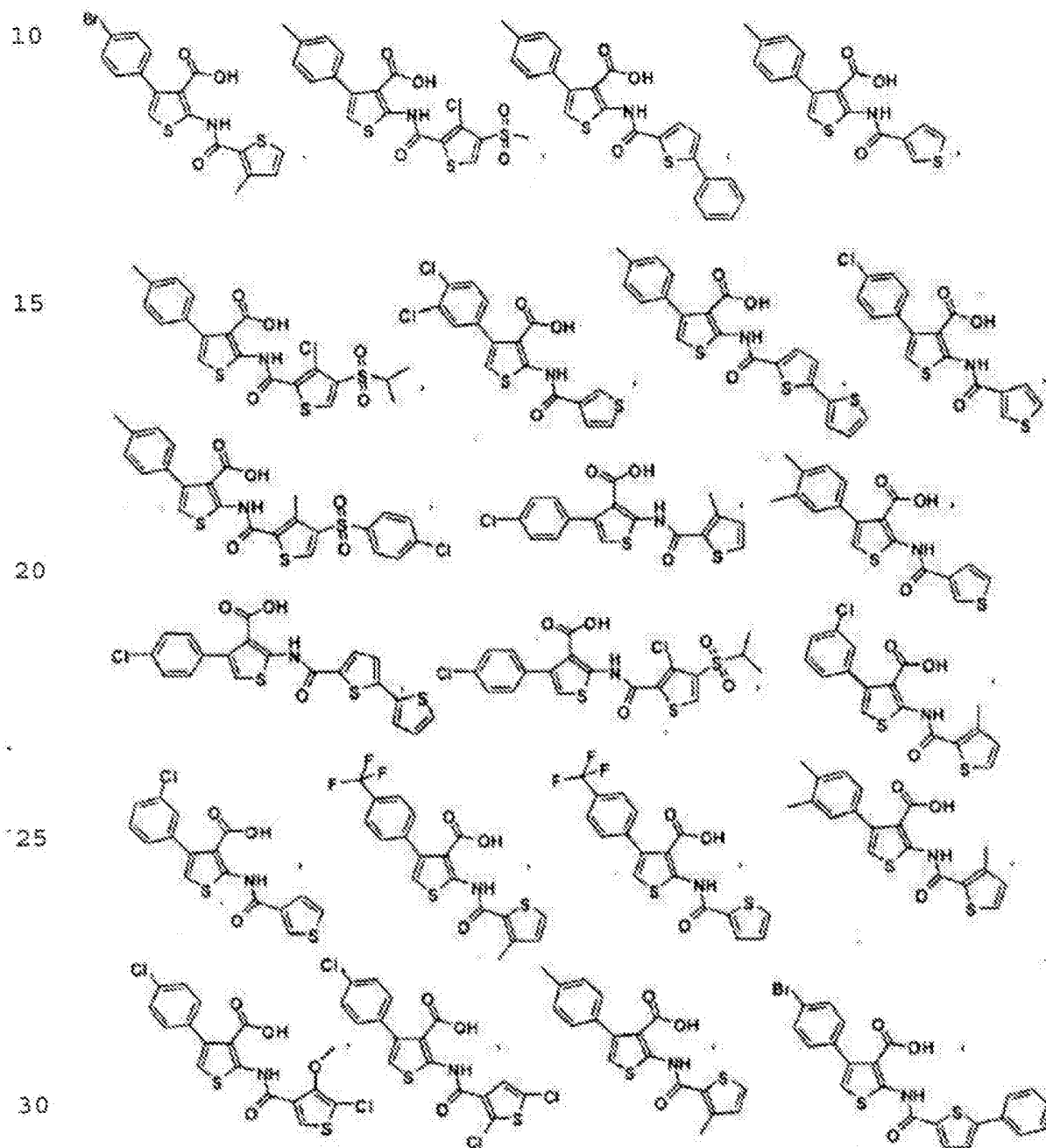
cada R₁ é selecionado independentemente de C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₈ cicloalquil, fenil e benzil;

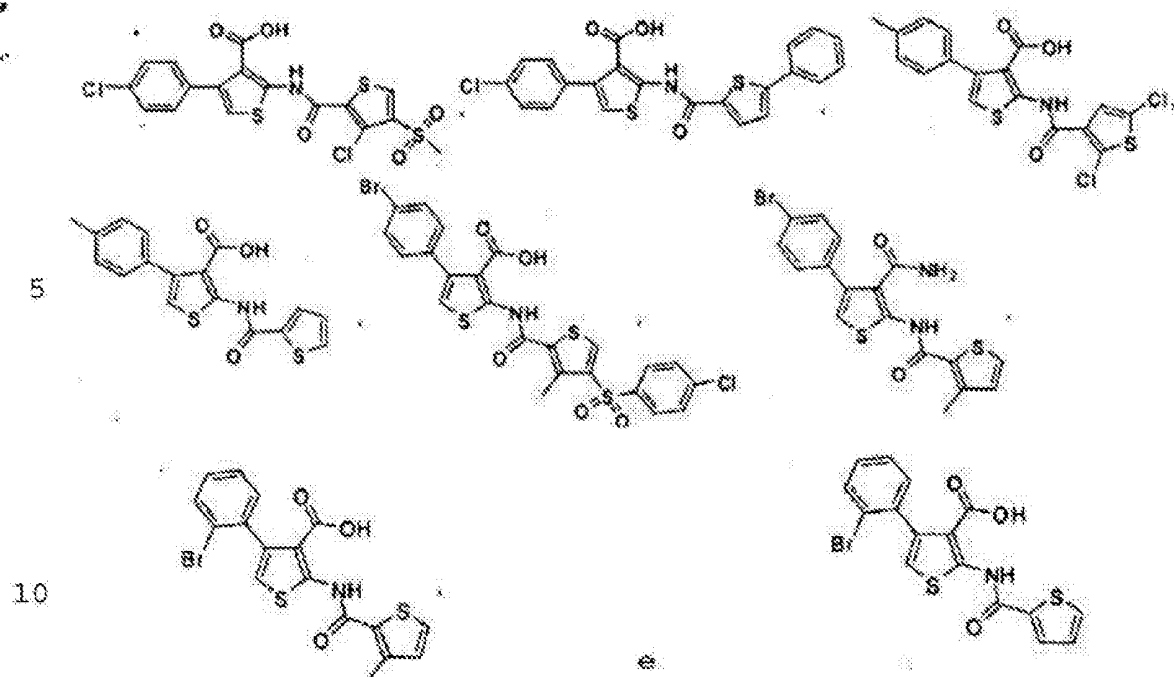
5 cada R₂ é selecionado independentemente de hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₈ cicloalquil, fenil e benzil; ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável deste.

Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I),
 10 em que X é B. Em outra modalidade, B é selecionado de tiofeno, furano e pirrol. Em outra modalidade, tiofeno, furano e pirrol são opcionalmente substituídos com pelo menos um R. Ainda em outra modalidade, B é tiofeno e é substituído com pelo menos um R selecionado de F, Cl, Br,
 15 I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil e fenil. Ainda em outra modalidade, R é selecionado de F, Cl, Br e I. Em outra modalidade, R é C₁-
 20 C₆ alquil. Em uma modalidade adicional, C₁-C₆ alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Ainda em outra modalidade, R é OR₃. Em uma modalidade adicional, R₃ é C₁-C₆ alquil. Em outra modalidade, C₁-C₆ alquil é metil, etil, n-propil, isopropil,
 25 n-butil, isobutil e terc-butil. Em uma modalidade, R₃ é metil. Em uma modalidade, B é tiofeno substituído com fenil. Em uma modalidade, R é tiofeno. Em outra modalidade, R é -S(=O)₂R₃ e R₃ é C₁-C₆ alquil. Em outra modalidade, C₁-C₆ alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Em outra modalidade B é tiofeno, R₃

é .fenil substituído com pelo menos um substituinte selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -CF₃, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil. Em outra modalidade, C₁-C₆ alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil,

Uma modalidade adicional consiste em um composto selecionado de:

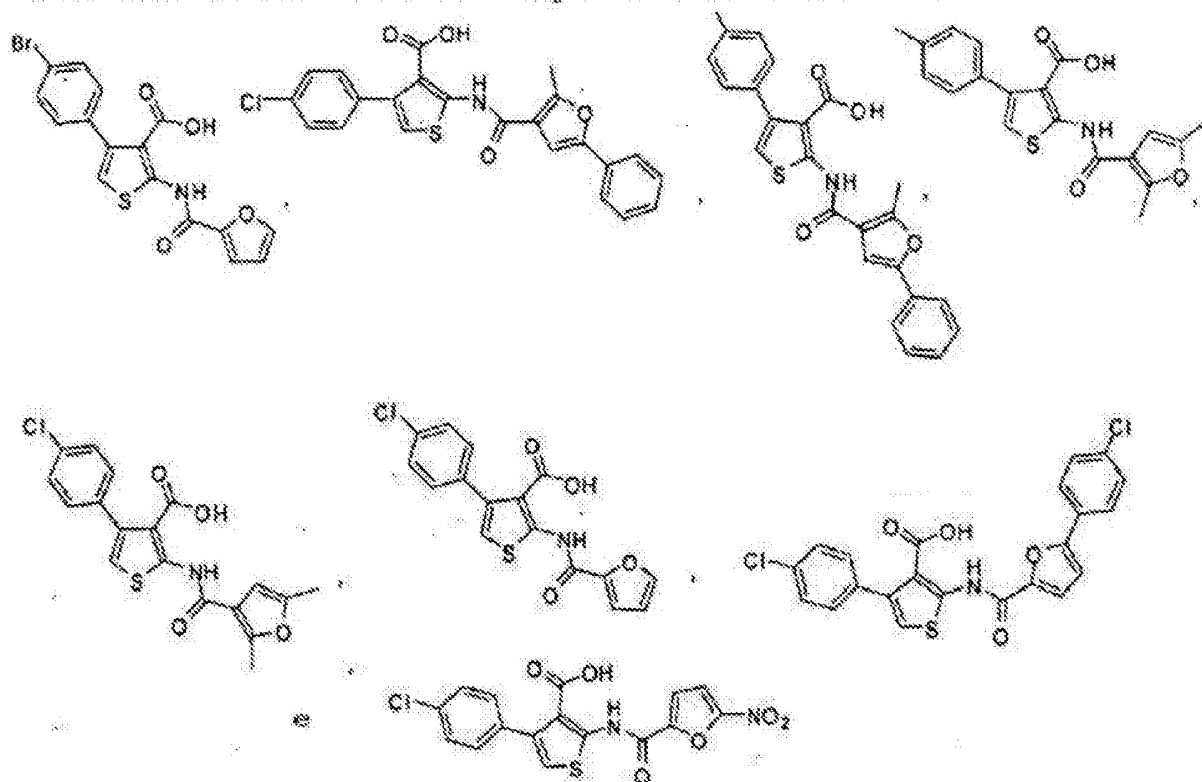




ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável deste.

- 15 Ainda em outra modalidade, B é furano e é substituído com pelo menos um R selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₅ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆
- 20 heterocicloalquil e fenil. Ainda em outra modalidade, R é selecionado de F, Cl, Br e I. Em outra modalidade, B é furano substituído com pelo menos um C₁-C₅ alquil. Em uma modalidade adicional, C₁-C₅ alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Ainda em outra
- 25 modalidade, R é OR₃. Em uma modalidade adicional, R₃ é C₁-C₆ alquil. Em outra modalidade, C₁-C₆ alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Em uma modalidade, R₃ é metil. Em uma modalidade, B é furano substituído com fenil. Em uma modalidade, o fenil é
- 30 substituído com pelo menos um halogênio. Uma modalidade

adicional consiste em um composto selecionado de:

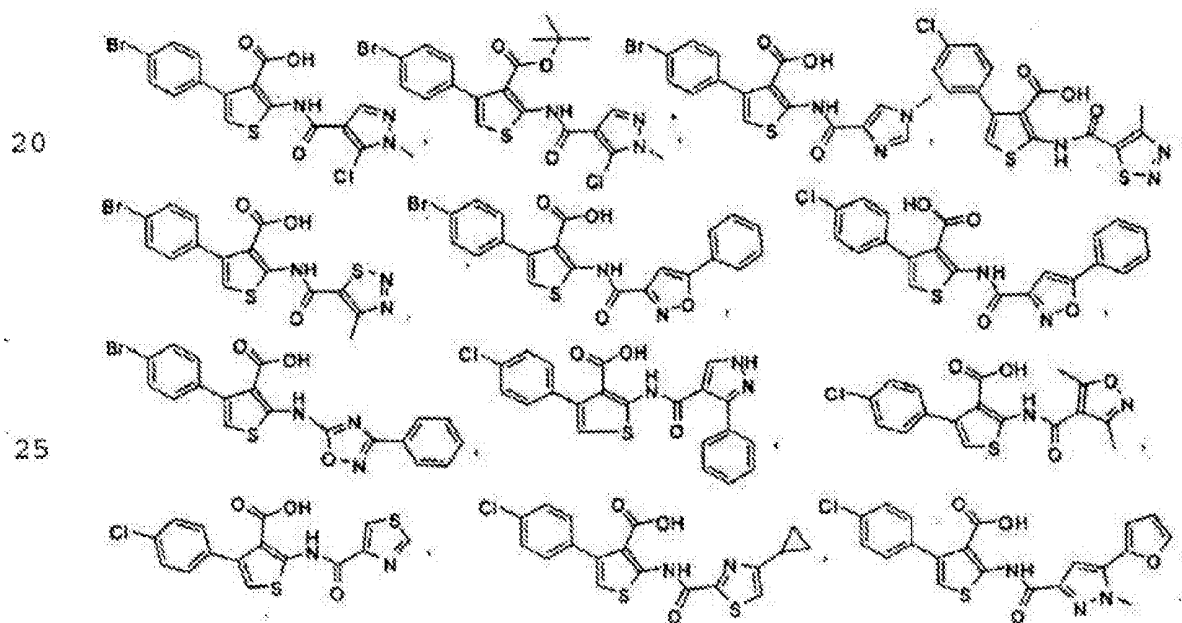


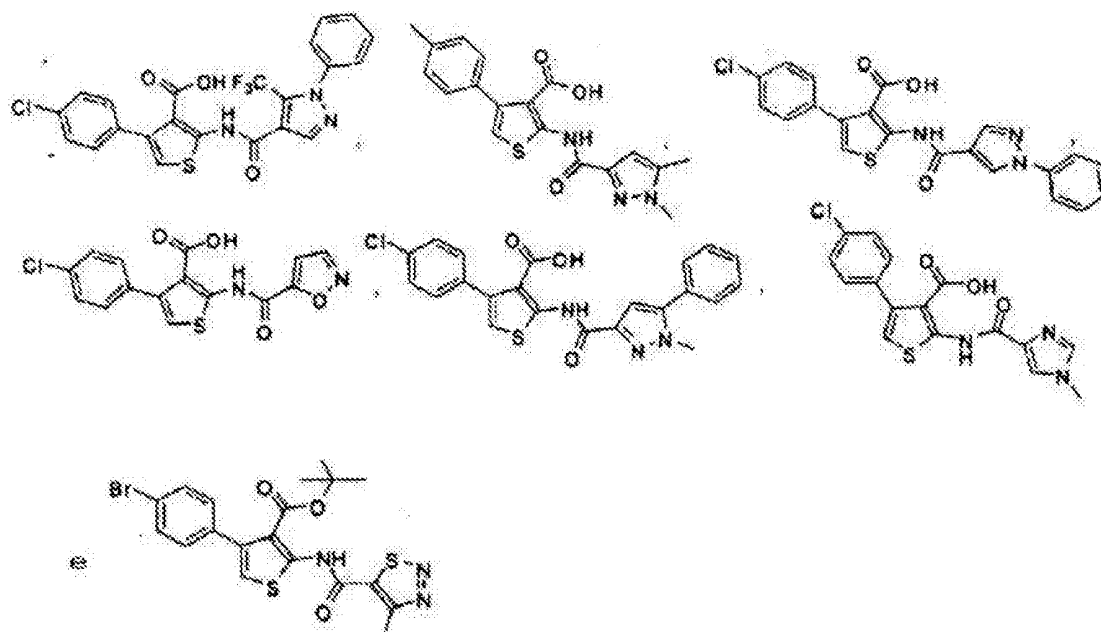
ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável deste.

Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que heteroaril é um heteroaril monocíclico, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Em outra modalidade, heteroaril é um heteroaril monocíclico de 5 membros ou heteroaril monocíclico de 6 membros, em que heteroaril inclui 0 ou 1 átomo de O, 0 ou 1 átomo de S, 0-3 átomos de N e pelo menos 2 átomos de carbono, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Em outra modalidade, heteroaril é um heteroaril de 5 ou 6 membros selecionado entre furanoil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil e triazinil, opcionalmente substituído com pelo menos um R.

Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em

que o heteroaril monocíclico é um heteroaril monocíclico de 5 membros que possui pelo menos 1 átomo de N no anel. Em outra modalidade, o heteroaril monocíclico de 5 membros possui 1 ou 2 átomos de N no anel. Em uma modalidade adicional, o heteroaril monocíclico de 5 membros possui 1 átomo de S. Em uma modalidade adicional, o heteroaril monocíclico de 5 membros possui 1 átomo de O. Ainda em uma modalidade adicional, o heteroaril monocíclico de 5 membros é substituído com pelo menos um R. Ainda em uma modalidade adicional, o R é um halogênio. Em outra modalidade, R é um C₃-C₆ cicloalquil. Em outra modalidade, R é ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil ou ciclohexil. Em outra modalidade, R é a heteroaril. Em uma modalidade adicional, R é um fenil opcionalmente substituído com um halogênio. Ainda em outra modalidade, R é um C₁-C₆ alquil como, por exemplo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Em uma modalidade adicional, é um composto selecionado de:



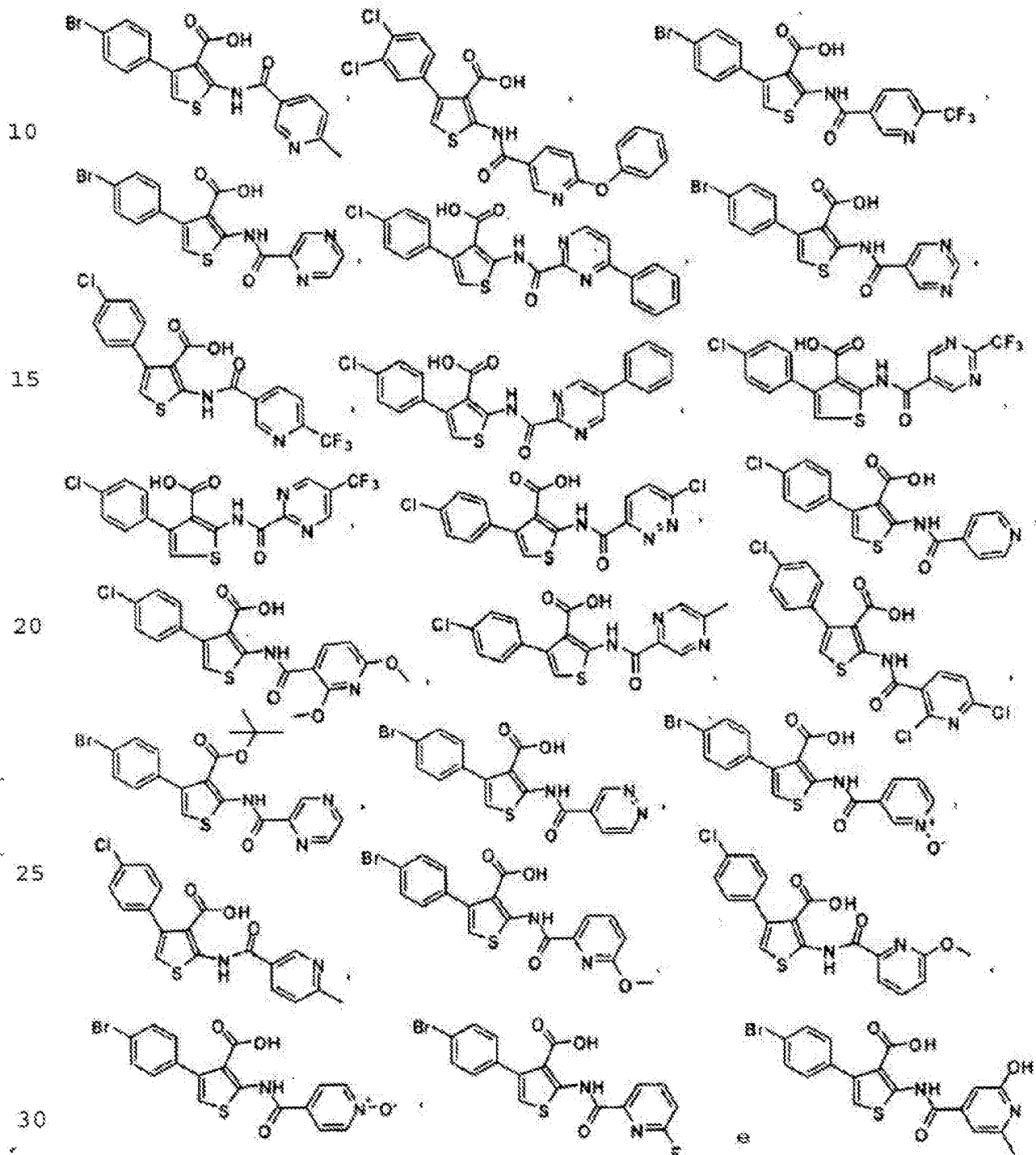


ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

Em outra modalidade, heteroaril é um heteroaril de 6 membros, em que heteroaril inclui 0 ou 1 átomo de O, 0 ou 1 átomo de S, 1-3 átomos de N e pelo menos 2 átomos de carbono, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Ainda em uma modalidade adicional, heteroaril é um heteroaril de 6 membros que contém 1-3 átomos de N no anel, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Ainda em uma modalidade adicional, o heteroaril de 6 membros é substituído com 1 átomo de N. Em outra modalidade, com 2 átomos de N. Ainda em uma modalidade adicional, 3 átomos de N. Em outra modalidade, heteroaril é um heteroaril de 6 membros selecionado entre piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil e triazinil, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Em uma modalidade, o heteroaril de 6 membros é substituído com dois R. Em uma modalidade adicional, o heteroaril de 6 membros é substituído com R selecionado de halogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, fenil, hidróxi ou OR₃. Em uma modalidade,

halogênio é F. Em outra modalidade, halogênio é Cl. Ainda em uma modalidade adicional, halogênio é I. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é um heteroaril de 6 membros substituído com pelo menos um OR₃, em que R₃ é metil ou fenil.

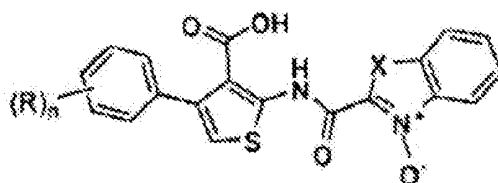
Uma modalidade adicional consiste em um composto que possui a estrutura:



ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável deste.

Também são aqui apresentadas formas de N-óxido de compostos de Fórmula (I)-(V) como, por exemplo, B é um N-
 5 óxido de piridina. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmulas (I)-(V), em que, quando o grupo heteroaril contém um átomo de nitrogênio, a forma de N-óxido também está presente. Ainda em outra modalidade, o átomo de nitrogênio é parte do anel heteroaril. Em outra modalidade,
 10 o átomo de nitrogênio é um grupo amino que está substituído no anel heteroaril. Em outra modalidade, o N-óxido é um amino N-óxido. Ainda uma modalidade adicional consiste na forma de N-óxido de um anel heteroaril contendo pelo menos um átomo de nitrogênio. Outra modalidade consiste na forma
 15 de N-óxido de um anel heteroaril contendo dois átomos de nitrogênio.

Também são aqui descritas formas de metabólito de N-óxido de um composto de Fórmula (I). Em uma modalidade, a forma de metabólito de N-óxido de um composto de Fórmula
 20 (I) possui a estrutura:



25 em que X é selecionado de O, S ou NR₁;

R₁ é hidrogênio ou C₁-C₈ alquil;

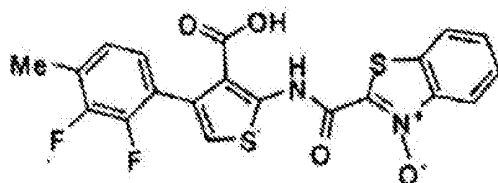
R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡CR₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₈ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₈ heteroalquil, C₁-C₆
 30 haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -

NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -
 S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -
 OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃; R₃ e R₄
 são como descritos previamente; e

5 n é um número inteiro de 0-5.

Uma modalidade consiste no metabólito descrito acima
 em que X é S. Em outra modalidade, R é selecionado de F,
 Cl, Br e I e C₁-C₆ alquil. Em outra modalidade, C₁-C₆ alquil
 é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e
 10 terc-butil. Ainda em outra modalidade, C₁-C₆ alquil é
 metil. Em uma modalidade adicional, n é 1. Ainda em uma
 modalidade adicional, n é 2. Em outra modalidade, n é 3. As
 formas de metabólito de N-óxido de um composto de Fórmula
 (I) possuem, em uma modalidade, a estrutura

15



20

Em uma modalidade, as formas de metabólito de N-óxido
 de um composto de Fórmula (I) são preparadas por métodos
 aqui descritos. Em outra modalidade, as formas de
 metabólito de N-óxido de um composto de Fórmula (I) não se
 limitam a benzotiazol, benzimidazol ou benzoxazol, mas
 também compostos de Fórmula (I), em que X é um heteroaril
 25 que possui um átomo de nitrogênio como, por exemplo,
 pirrol, pirazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol,
 imidazol, triazol, tiadiazol, isoxazol, isotiazol,
 benzoxadiazol, benzotriazol, indol, piridina, pirimidina,
 piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina e
 30 quinoxalina.

Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que heteroaril é um heteroaril bicíclico, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Em outra modalidade, heteroaril é um heteroaril bicíclico de 8 membros, um heteroaril bicíclico de 9 membros ou um heteroaril bicíclico de 10 membros, em que heteroaril inclui 0, 1 ou 2 átomos de O, 0, 1 ou 2 átomos de S, 0-3 átomos de N e pelo menos 2 átomos de carbono, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Em outra modalidade, heteroaril é um heteroaril de 8 membros selecionado entre furofurano, furopirrol, tienofurano, tienotiofeno, tienopirrol, diidropirrolpirrol, furoimidazol, tienoimidazol, diidropirroloimidazol, pirrolooxadiazol, diidropirrolotriazol, pirrolotiadiazol, fuoroxadiazol, tienooxadiazol, pirrolooxadiazol, furotriazol, tienotriazol, furotiadiazol e tienotiadiazol, opcionalmente substituído com pelo menos um R.

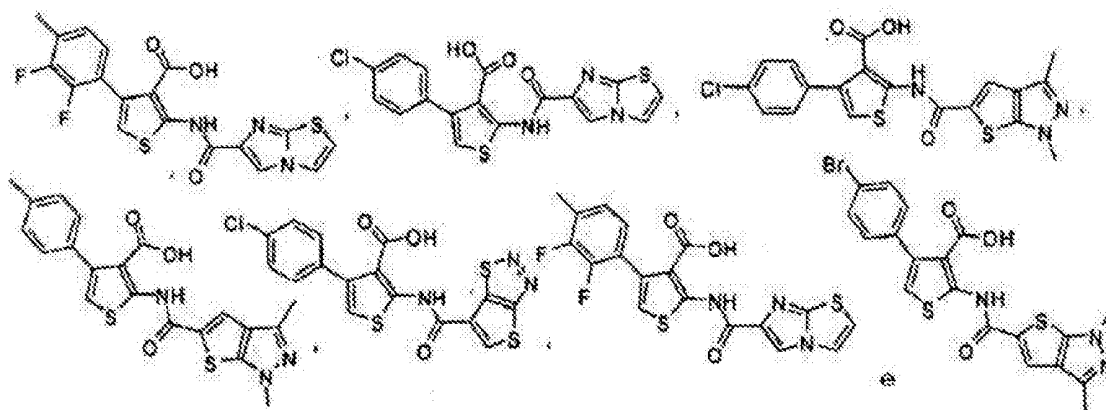
Em uma modalidade, o heteroaril bicíclico de 8 membros possui a estrutura



em que U e U₁ são independentemente O, S ou NR₂. Em uma modalidade, U é O. Em outra modalidade, U é S. Em uma modalidade adicional, U é NR₂. Em outra modalidade, tanto U quanto U₁ são S. Ainda em outra modalidade, R₂ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil. Ainda em outra modalidade, R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil,

tetrazolil, C_2-C_6 heterocicloalquil e fenil. Ainda em outra modalidade, R é selecionado de F, Cl, Br e I. Em outra modalidade, R é C_1-C_6 alquil. Em uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Ainda em outra modalidade, R é substituído com pelo menos um grupo C_1-C_6 alquil. Em uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil.

Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é um grupo heteroaril bicíclico de 8 membros, o composto selecionado de:

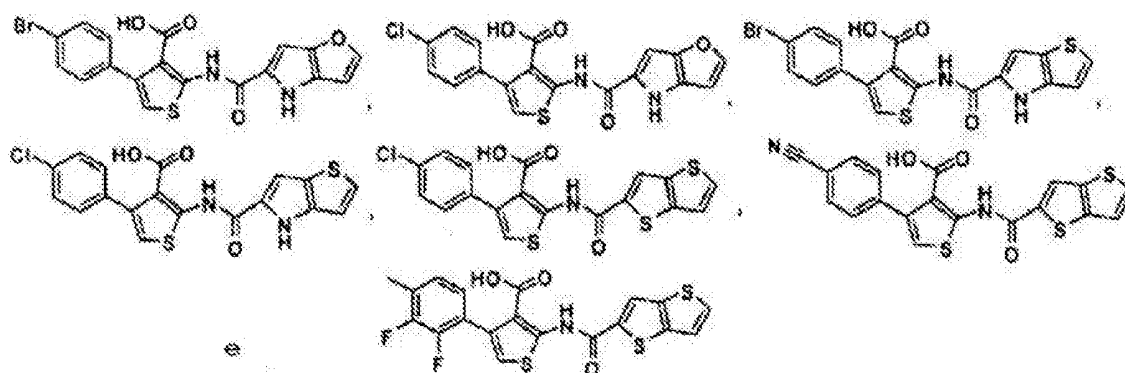


Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que o heteroaril bicíclico de 8 membros possui a estrutura



em que U e Y são, cada um independentemente, O, S ou NR_2 . Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que U e Y são, ambos, S. Em outra modalidade, U e Y são, ambos, O. Em uma modalidade adicional, U e Y são, ambos, NR_2 . Ainda em outra modalidade, U é O e Y é S. Ainda em

outra modalidade, U é O e Y é N. Ainda em uma modalidade adicional, U é S e Y é NR_2 . Em uma modalidade R_2 é hidrogênio. Em uma modalidade adicional, J é uma ligação e A é fenil opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado de Cl, F, Br e I. Em outra modalidade, o (pelo menos um) substituinte é Cl. Ainda em uma modalidade adicional, o (pelo menos um) substituinte é CN, OH ou NO_2 . Uma modalidade consiste em um composto que possui a estrutura:



ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

20 Em outra modalidade, heteroaril é um heteroaril de 9 membros, em que heteroaril inclui 0, 1 ou 2 átomos de O, 0, 1 ou 2 átomos de S, 1-3 átomos de N e pelo menos 2 átomos de carbono, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Ainda em uma modalidade adicional, heteroaril é um

25 heteroaril de 9 membros contendo 1-3 átomos de N no anel, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Em outra modalidade, heteroaril é um heteroaril de 9 membros selecionado entre benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, indol,

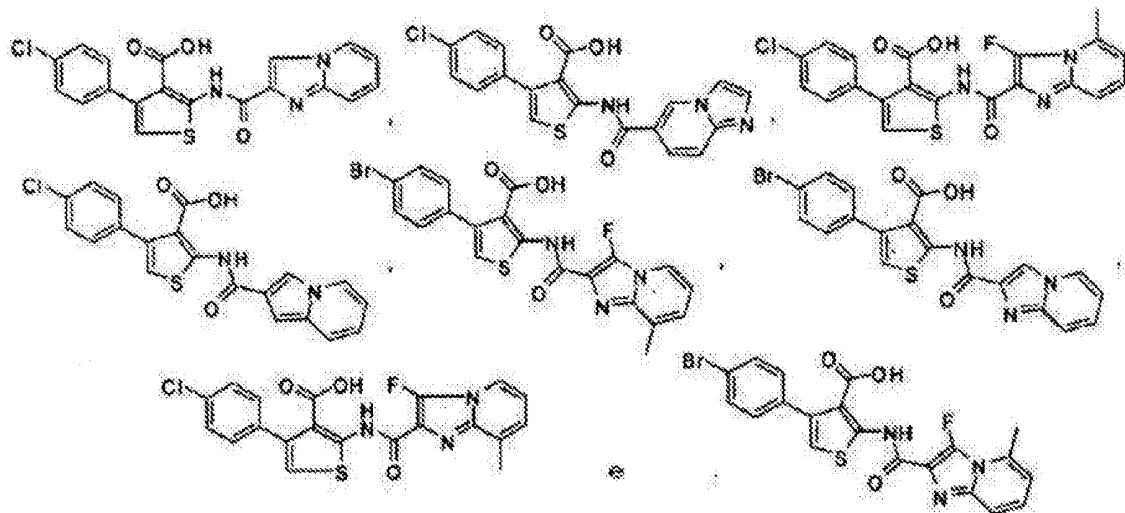
30 imidazopiridina, triazolopiridina, pirazolopiridina,

pirrolopirimidina, indolizina, purina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopiridina, imidazopiridina, opcionalmente substituído com pelo menos um R.

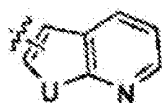
Em uma modalidade, o heteroaril bicíclico de 9 membros possui a estrutura



em que U é CH ou N. Em outra modalidade, o heteroaril bicíclico de 9 membros que possui a estrutura mostrada acima é substituído com pelo menos um R selecionado de halogênio e/ou C_1-C_4 alquil. Em outra modalidade, R é F, Cl, Br ou I. Em uma modalidade adicional, R é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil ou terc-butil. Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I) que possui a estrutura:



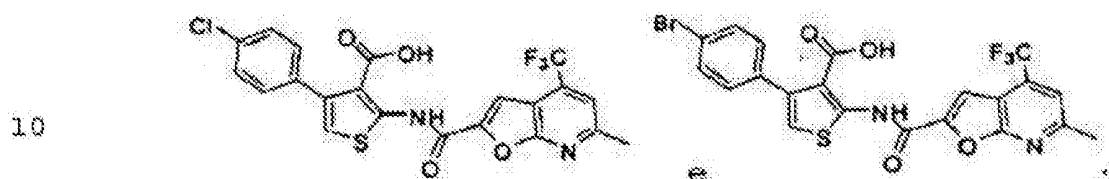
Ainda em outra modalidade, o heteroaril bicíclico de 9 membros possui a estrutura



em que U é O, S ou NR_2 . Em uma modalidade, U é O. Em

uma modalidade adicional, U é S. Ainda em uma modalidade adicional, U é NR_2 e R_2 é hidrogênio.

Em outra modalidade, A é fenil e J é uma ligação. Em uma modalidade adicional, o fenil é substituído com pelo menos um substituinte selecionado de F, Cl, Br ou I. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é um heteroaril bicíclico de 9 membros selecionado de:



Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é um heteroaril bicíclico de 9 membros que possui a estrutura selecionada de:



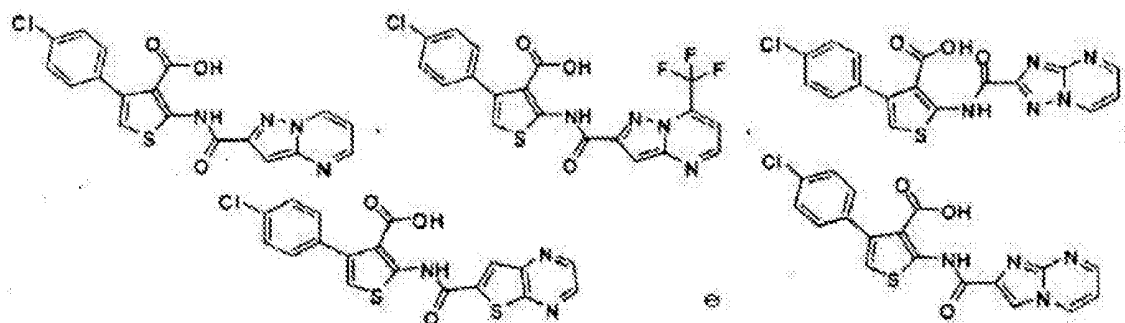
em que U é CH ou N, V é O, S ou NR_2 . Em uma modalidade, U é CH. Ainda em outra modalidade, U é N. Em uma modalidade adicional, V é O. Ainda em uma modalidade adicional, V é S. Em uma modalidade, V é NR_2 , em que R_2 é hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_5$ alquil. Em outra modalidade, o heteroaril bicíclico de 9 membros mostrado acima é substituído com pelo menos um R selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilalquino, -NO_2 , -CF_3 , -OH , -OR_1 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluoralquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, tetrazolil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquil, fenil, $\text{-NHS(=O)}_2\text{R}_3$, $\text{S(=O)}_2\text{N(R}_4)_2$, -C(=O)CF_3 , $\text{-C(=O)NHS(=O)}_2\text{R}_3$, $\text{-S(=O)}_2\text{NHC(=O)R}_4$, $\text{N(R}_4)_2$, $\text{N(R}_4)\text{C(=O)R}_3$, $\text{-CO}_2\text{R}_4$, -C(=O)R_3 , -OC(=O)R_3 , $\text{-C(=O)N(R}_4)_2$, -

20

25

30

SR_3 , $-S(=O)R_3$ e $-S(=O)_2R_3$. Em outra modalidade, R é selecionado de F, Br, Cl, I, OH, NO_2 , CN, OR_3 , OCF_3 e CF_3 . Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é um heteroaril bicíclico de 9 membros selecionado de:



Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é um heteroaril bicíclico de 9 membros que possui a estrutura



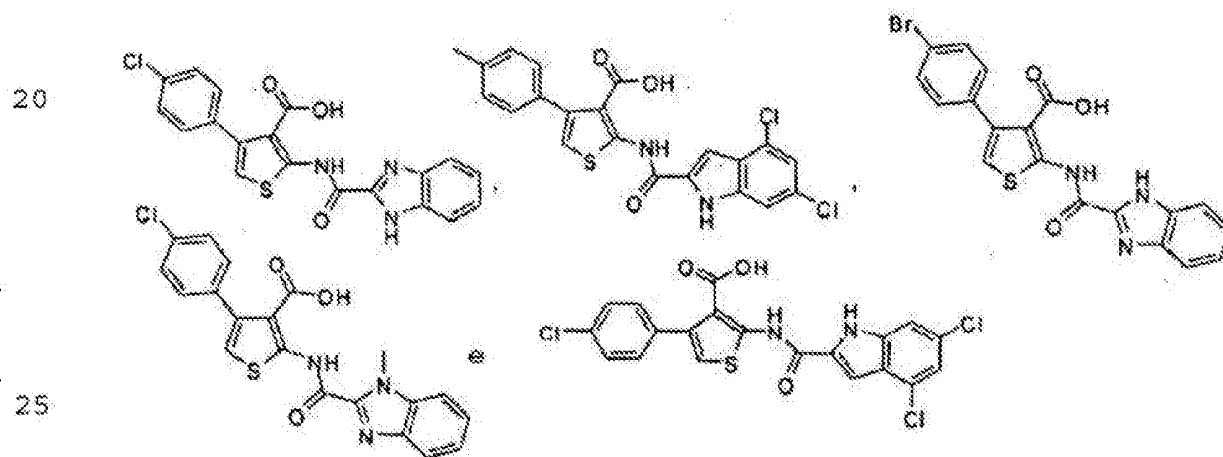
Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é um heteroaril bicíclico de 9 membros que possui a estrutura



opcionalmente substituído com pelo menos um R. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que A é fenil opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado independentemente de F, Cl, Br, I, $-CN$, alquino, C_1-C_6 alquilalquino, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR_3$, $-OCF_3$, C_1-C_6 alquil, C_3-C_6 cicloalquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_1-

C_6 heteroalquil, C_1-C_6 haloalquil, tetrazolil, C_2-C_6 heterocicloalquil, fenil, $-NHS(=O)_2R_3$, $S(=O)_2N(R_4)_2$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)NHS(=O)_2R_3$, $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$, $N(R_4)_2$, $-N(114)C(=O)R_3$, $-CO_2R_4$, $-C(=O)R_3$, $-OC(=O)R_3$, $-C(=O)N(R_4)_2$, $-SR_3$, $-S(=O)R_3$ e $-S(=O)_2R_3$. Ainda em outra modalidade, R é selecionado de F, Cl, Br, I, $-CN$, alquino, C_1-C_6 alquilalquino, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR_3$, $-OCF_3$, C_1-C_6 alquil, C_3-C_6 cicloalquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_1-C_6 heteroalquil, C_1-C_6 haloalquil, tetrazolil, C_2-C_6 heterocicloalquil e fenil. Ainda em outra modalidade, R é selecionado de F, Cl, Br e I. Em outra modalidade, R é C_1-C_6 alquil. Em uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Ainda em outra modalidade, A é fenil substituído com pelo menos um grupo C_1-C_6 alquil. Em uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil.

Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I) é selecionado de:

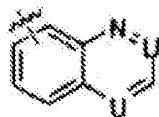


Ainda em uma modalidade adicional, heteroaril é um heteroaril de 10 membros contendo 1-3 átomos de N no anel, opcionalmente substituído com pelo menos um R. Em outra modalidade, heteroaril é um heteroaril de 10 membros

selecionado entre quinolina, cinolina, benzotriazina, quinoxalina, isoquinolina, naftiridina, quinazolina, ftalazina, opcionalmente substituído com pelo menos um R.

Também são aqui revelados compostos nos quais o heteroaril é um heteroaril de 10 membros contendo 3 heteroátomos no anel. Em uma modalidade, o heteroátomo é selecionado de nitrogênio e enxofre. Em outra modalidade, o composto aqui descrito é selecionado de ácido 2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico, ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico e ácido 2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico.

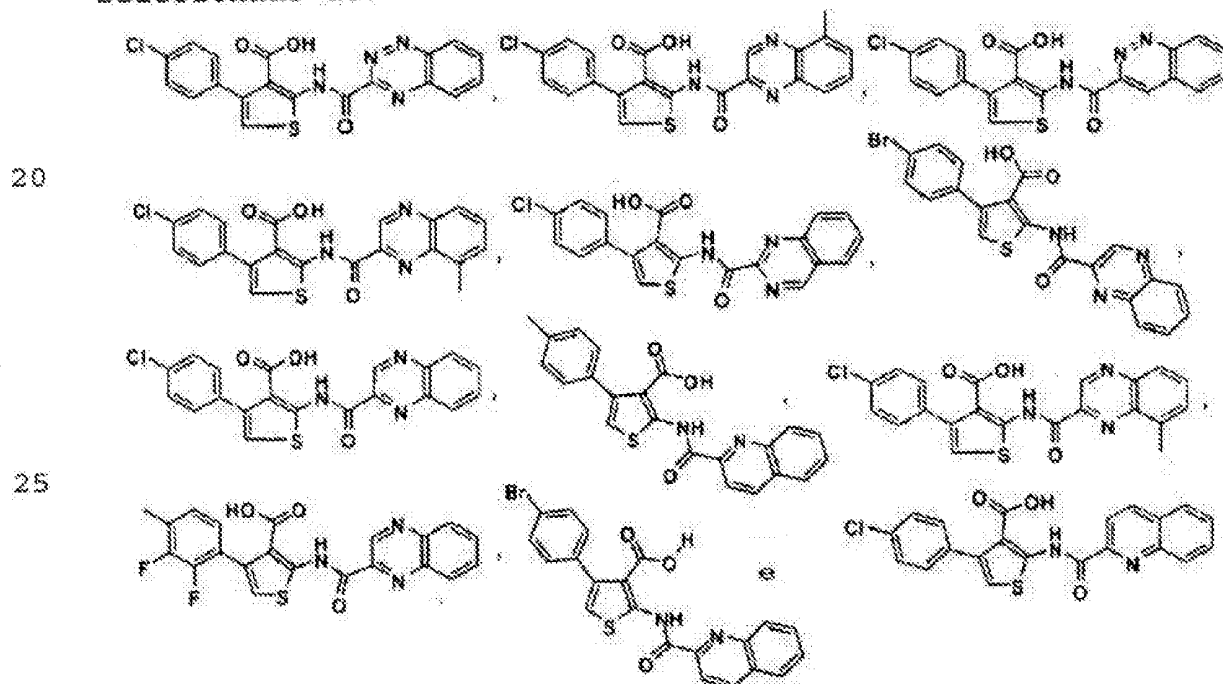
Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I), em que B é um heteroaril bicíclico de 10 membros que possui a estrutura



em que U é CH ou N, em que o heteroaril é opcionalmente substituído com pelo menos um R.

Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I) em que R₂ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que J é uma ligação e A é fenil opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado independentemente de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₅ cicloalquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, - NHS(=O)₂R₃,

$S(=O)_2N(R_4)_2$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)NHS(=O)_2R_3$, $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$,
 $N(R_4)_2$, $-N(R_4)C(=O)R_3$, $-CO_2R_4$, $-C(=O)R_3$, $-OC(=O)R_3$,
 $C(=O)N(R_4)_2$, $-SR_3$, $-S(=O)R_3$ e $-S(=O)_2R_3$. Ainda outra
 modalidade consiste em um composto de Fórmula (III) em que
 5 R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C_1-C_6
 alquilalquino, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR_3$, $-OCF_3$, C_1-C_6 alquil,
 C_3-C_6 cicloalquil, C_1-C_6 fluoralquil, C_1-C_6 heteroalquil, C_1-
 C_6 haloalquil, tetrazolil, C_2-C_6 heterocicloalquil e fenil.
 Ainda em outra modalidade, R é selecionado de F, Cl, Br e
 10 I. Em outra modalidade, R é C_1-C_6 alquil. Em uma modalidade
 adicional, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil,
 n-butil, isobutil e terc-butil. Ainda em outra modalidade,
 A é substituído com pelo menos um grupo C_1-C_6 alquil. Em
 uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-
 15 propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Uma
 modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (I)
 selecionado de:



Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula
 30 (I), em que B é um heteroaril bicíclico de 10 membros que

possui a estrutura



em que o heteroaril é opcionalmente substituído com pelo menos um grupo R selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃. Em outra modalidade, A é um fenil opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado independentemente de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃. Ainda em outra modalidade, R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil e fenil. Ainda em outra modalidade, R é selecionado de F, Cl, Br e I. Ainda em outra modalidade, R é substituído com pelo menos um grupo C₁-C₆ alquil. Em uma modalidade adicional, C₁-C₆ alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil.

Vinculadores

Também são aqui revelados compostos de Fórmula (I), em que X é W-L-fenil, W-L-B, ou W-L-D. Em uma modalidade, W é NR_2 . Em outra modalidade, W é O. Ainda em outra modalidade, W é uma ligação. Em uma modalidade adicional, L é metileno substituído com pelo menos um R ou etileno substituído com pelo menos um R. Em uma modalidade adicional, W é $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_5$ alquenileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinileno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquileno ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalquileno, em que $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_5$ alquenileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinileno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquileno e $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquileno são substituídos com pelo menos um R. Em uma modalidade adicional, L é



em que R_I , R_{II} , R_{III} e R_{IV} são, cada um, selecionados independentemente de hidrogênio, F, Cl, Br, I, -CN, alquino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilalquino, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, tetrazolil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O) $_2\text{R}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_4)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_3$, $-\text{N}(\text{R}_4)_3$, $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}_4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_3$, $-\text{CON}(\text{R}_4)_2$, $-\text{SR}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_3$ e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_3$; em que R_I , R_{II} , R_{III} e R_{IV} não podem, todos, ser hidrogênio; ou R_I e R_{III} ou R_{II} e R_{III} ou R_I e R_{IV} ou R_{II} e R_{IV} ou R_I e R_{II} ou R_{III} e R_{IV} , juntos com os átomos ao qual estão anexados, formam um grupo $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquil ou um grupo $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquil. Em outra modalidade, R_I é hidrogênio e R_{II} é selecionado de F, Cl, Br ou I.

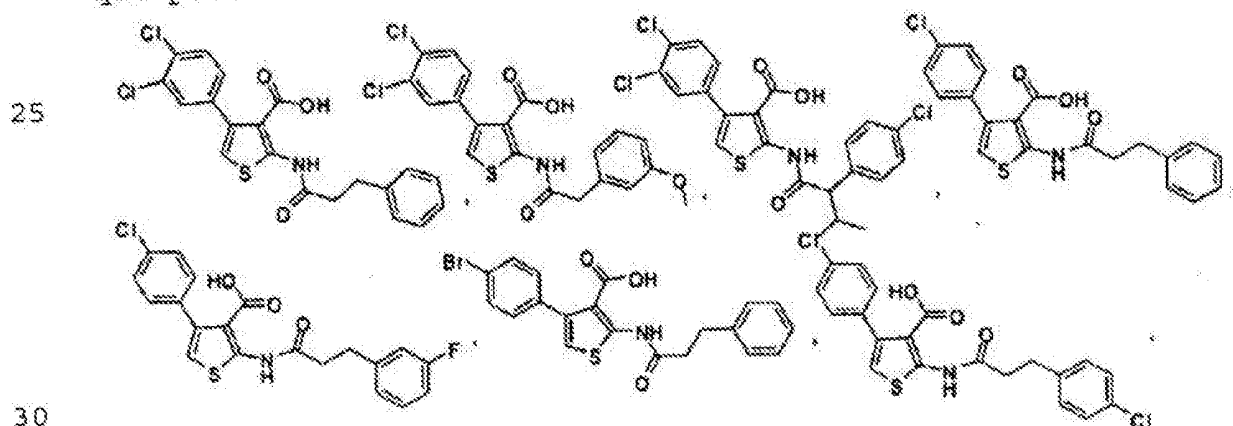
Ainda outra modalidade R_I e R_{II} são, ambos, hidrogênio.

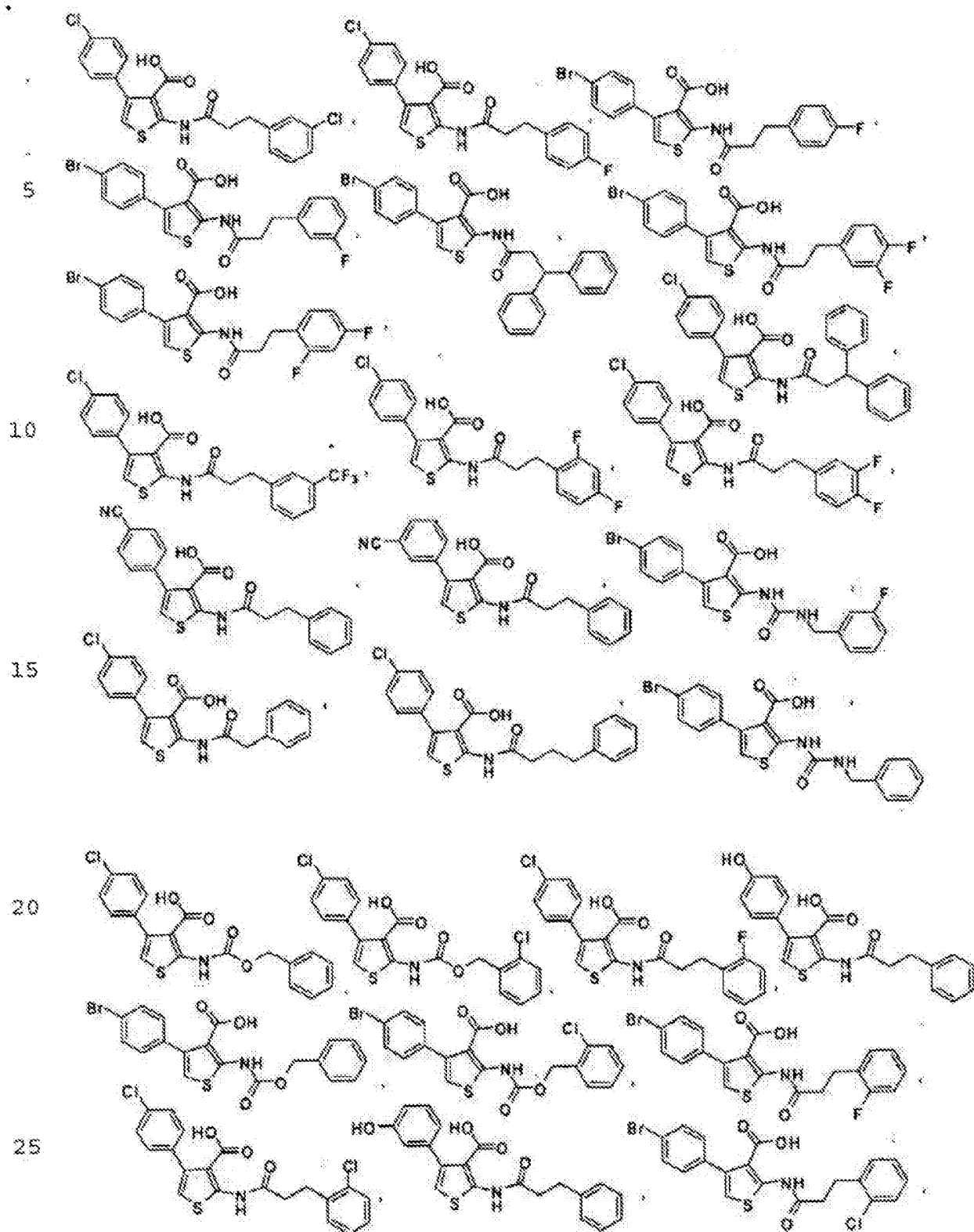
Em uma modalidade adicional, R_I é hidrogênio e R_{II} é $\text{C}_1\text{-C}_6$

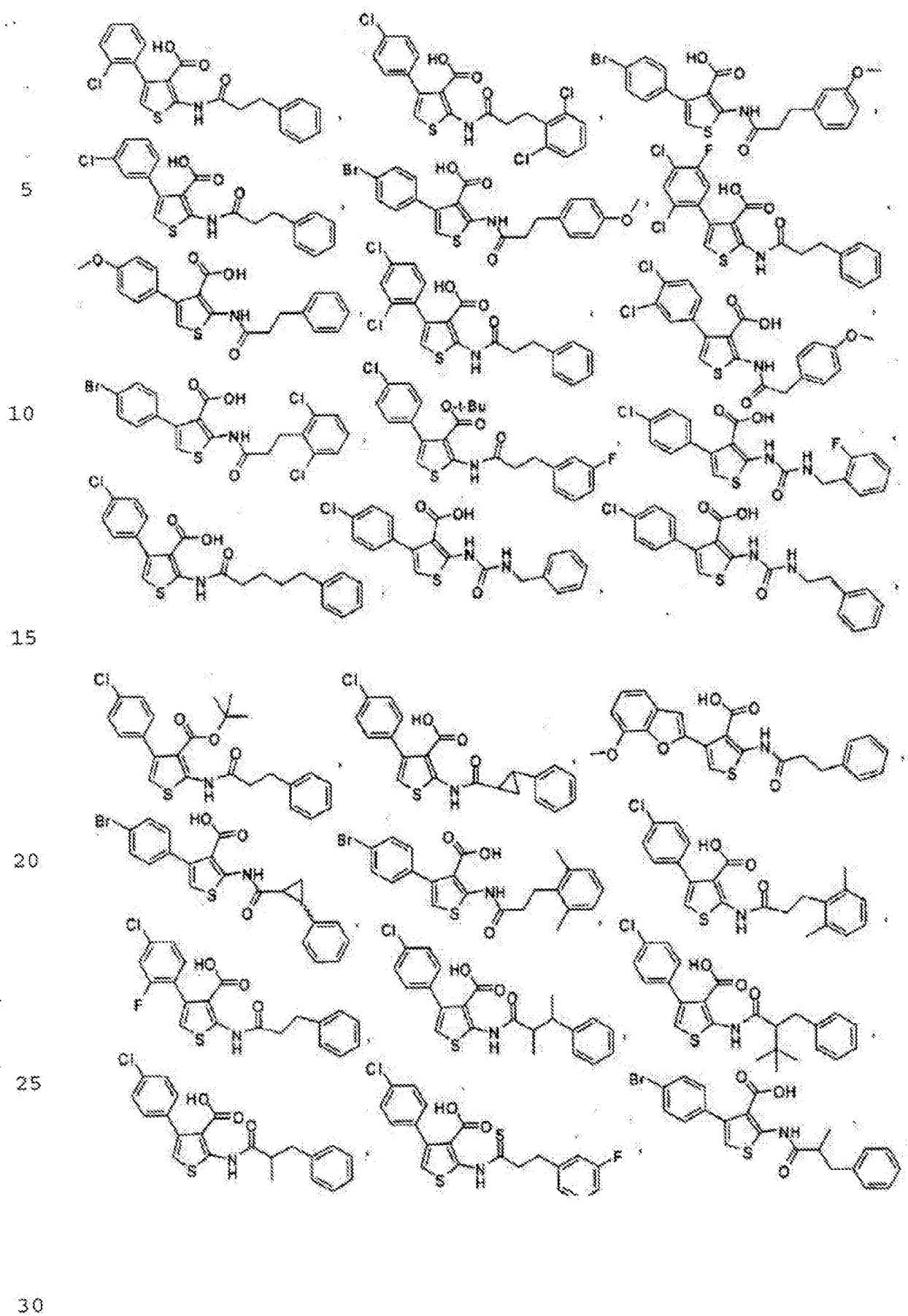
alquil. Ainda em uma modalidade adicional C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Em uma modalidade C_1-C_6 alquil é metil. Em outra modalidade, R_{III} e R_{IV} são, ambos, hidrogênio. Em ainda
 5 outra modalidade, R_{III} é hidrogênio e R_{IV} é selecionado de F, Cl, Br ou I. Em uma modalidade adicional, R_{III} é hidrogênio e R_{IV} é C_1-C_6 alquil. Ainda em uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Em uma modalidade, C_1-C_6
 10 alquil é metil. Em outra modalidade, R_I e R_{II} são, cada um, selecionados independentemente de F, Cl, Br ou I. Ainda outra modalidade, R_{III} e R_{IV} são, cada um, selecionados independentemente de F, Cl, Br ou I. Em uma modalidade adicional, R_I e R_{II} são, cada um independentemente, C_1-C_6
 15 alquil. Ainda em uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Em uma modalidade C_1-C_6 alquil é metil.

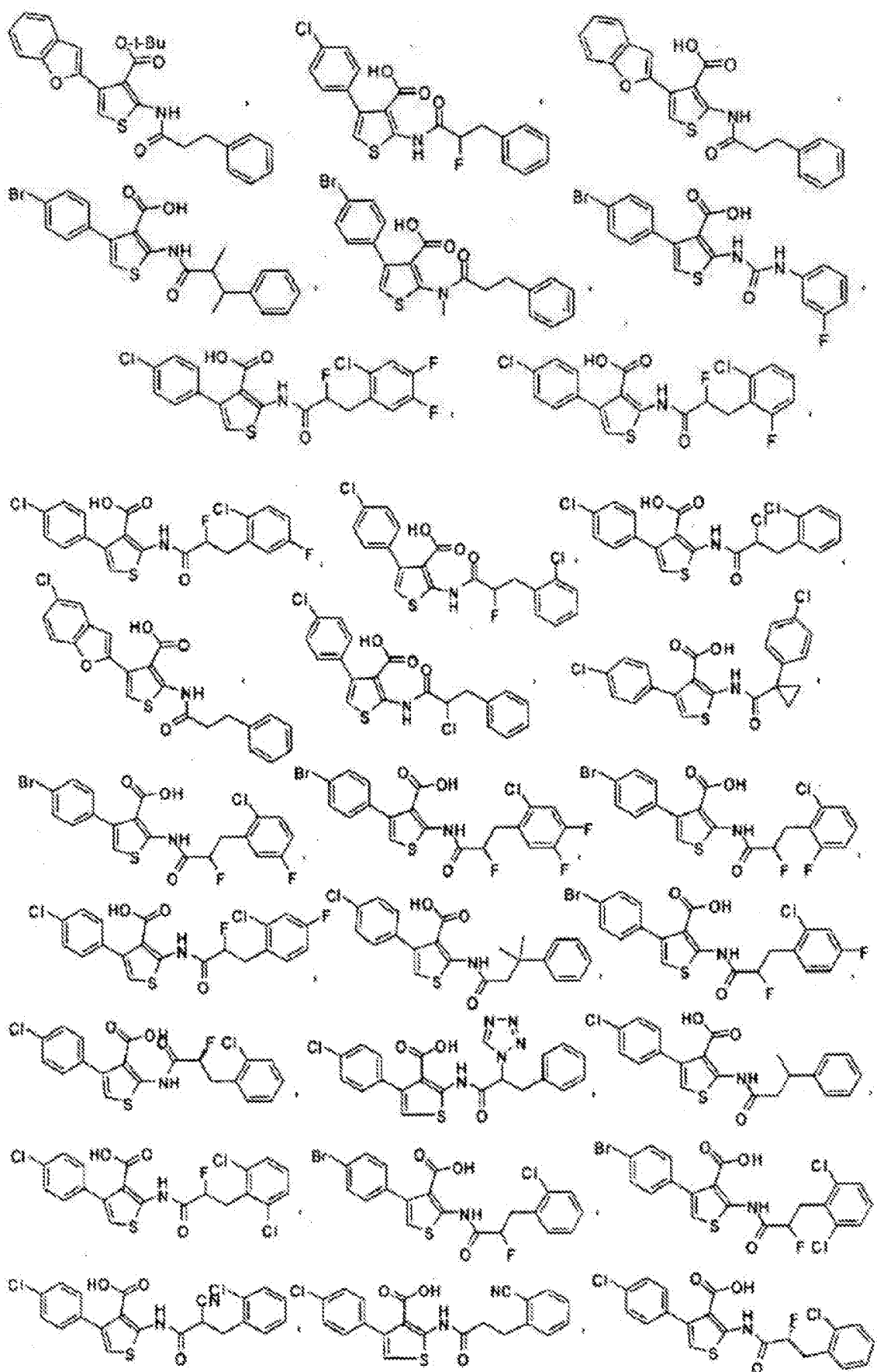
Em outra modalidade, L é C_3-C_6 cicloalquileno selecionado de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e
 20 ciclohexil opcionalmente substituído com pelo menos um R. Em uma modalidade, L é ciclopropil.

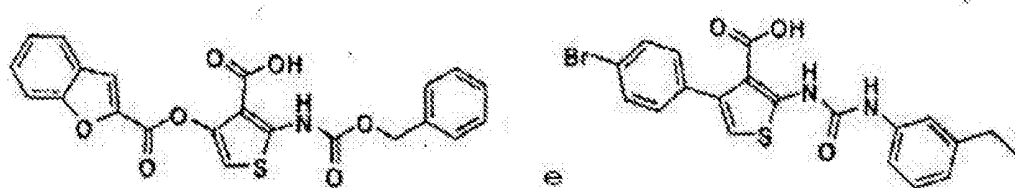
Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (1,) que possui a estrutura:











5 Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que L é



10 em que R_1 e R_{11} são, cada um, selecionados independentemente de hidrogênio, F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C_1-C_6 alquilalquino, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR_3$, C_1-C_6 alquil, C_3-C_6 cicloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, C_1-C_6 haloalquil, tetrazolil, C_2-C_6 heterocicloalquil, fenil, -

15 $NHS(=O)_2R_3$, $-S(=O)_2N(R_4)_2$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)NHS(=O)_2R_3$, $-S(=O)_2NHC(=O)R_3$, $-N(R_4)_2$, $-N(R_4)C(=O)R_3$, $-CO_2R_4$, $-C(=O)R_3$, $-OC(=O)R_3$, $-CON(R_4)_2$, $-SR_3$, $-S(=O)R_3$ e $-S(=O)_2R_3$; em que R_1 e R_{11} não podem ser, ambos, hidrogênio; ou R_1 e R_{11} , juntos com os átomos ao qual estão anexados, formam um grupo C_3-C_6

20 cicloalquenil ou um grupo C_2-C_6 heterocicloalquenil, desde que R_1 e R_{11} estejam na configuração cis. Em uma modalidade, R_1 é hidrogênio e R_{11} é selecionado de F, Cl, Br ou I. Ainda outra modalidade, R_1 é selecionado de F, Cl, Br ou I e R_{11} é hidrogênio. Em uma modalidade adicional, R_1 é hidrogênio e

25 R_{11} é C_1-C_6 alquil. Ainda em uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Em uma modalidade, C_1-C_6 alquil é metil. Em outra modalidade, R_1 é C_1-C_6 alquil e R_{11} é hidrogênio. Ainda em outra modalidade, C_1-C_6 alquil é

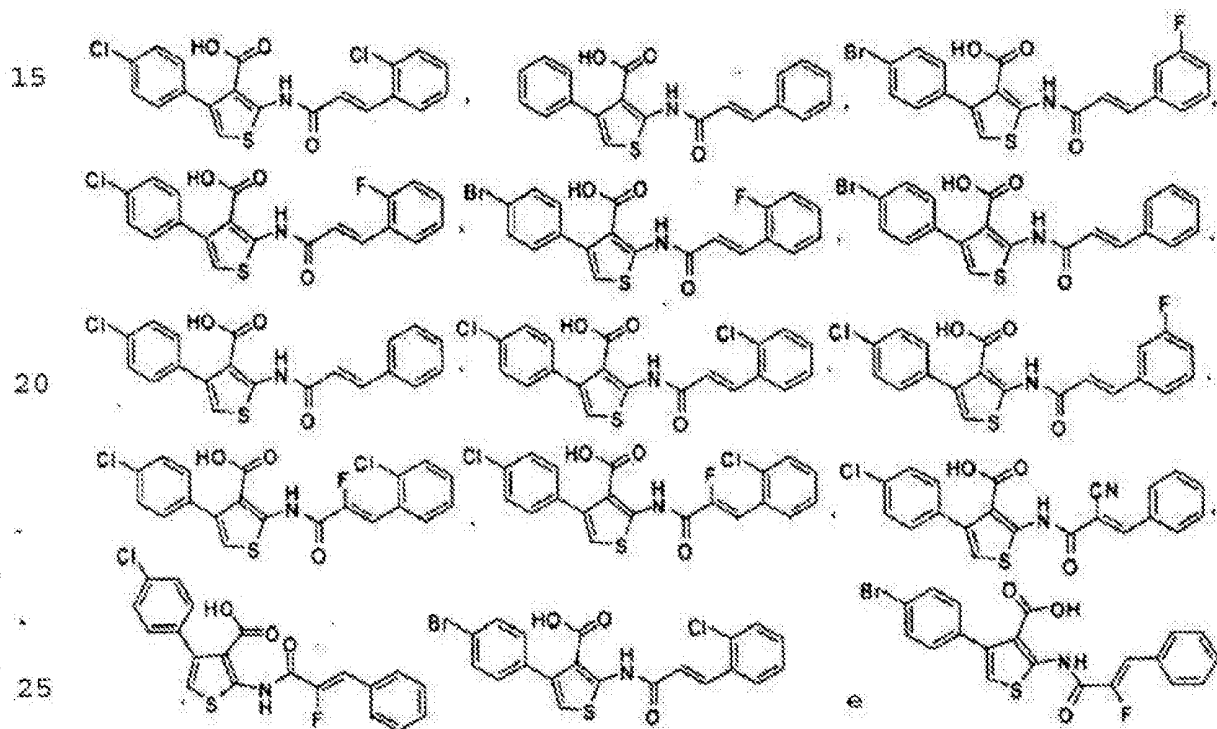
30 metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-

butil. Em uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil. Ainda em uma modalidade adicional, R_i e R_{ii} são, cada um, selecionados independentemente de F, Cl, Br ou I. Em uma modalidade, R_{iii} e R_{iv} são, cada um, selecionados independentemente de F, Cl, Br ou I. Em outra modalidade, R_i e R_{ii} são, cada um independentemente, C_1-C_6 alquil. Ainda em outra modalidade, C_1-C_6 alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil e terc-butil. Em uma modalidade adicional, C_1-C_6 alquil é metil.

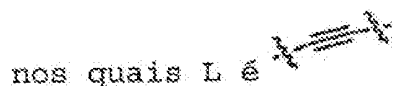
Em outras modalidades, os compostos de Fórmula (I),



nos quais L é , possuem as seguintes estruturas:

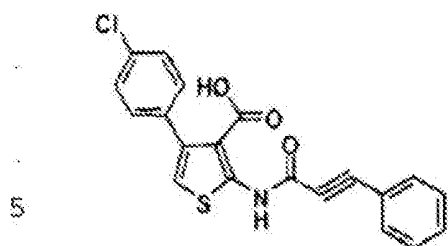


Também são aqui descritos compostos de Fórmula (I),

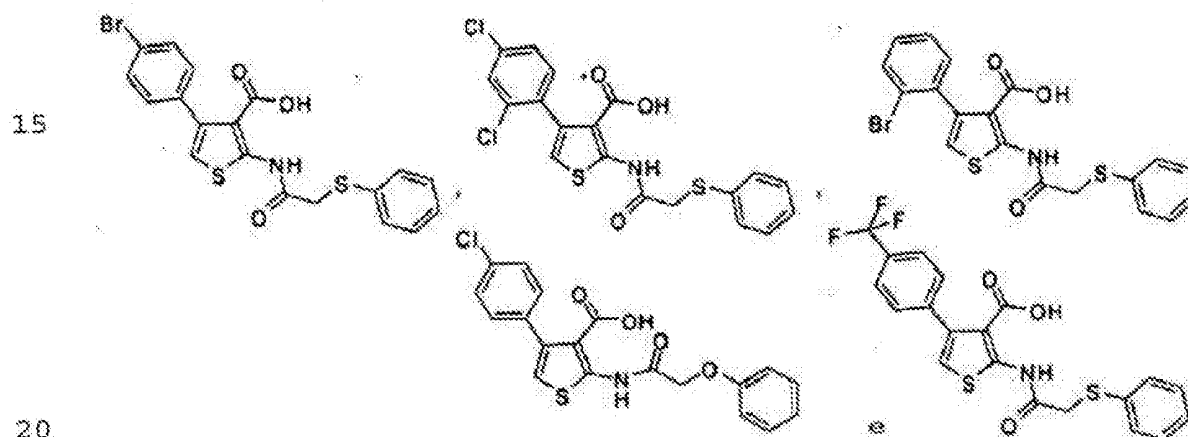


nos quais L é . Apenas como exemplo, uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I) que possui a

estrutura:



Também são aqui revelados compostos de Fórmula (I), em que L é um C₁-C₆ heteroalquileno. Em outra modalidade, o C₁-C₆ heteroalquileno é CH₂O, CH₂S, (CH₂)₂O, (CH₂)₂S, (CH₂)₃O, 10 (CH₂)₃S. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que L é um C₁-C₆ heteroalquileno, o composto selecionado de:



Algumas modalidades consistem em compostos de Fórmula (I), em que L é



e V é uma ligação, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil; em que C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ heteroalquil é substituído 30 com pelo menos um R₃; e W e V não podem ser, ambos, uma

ligação. R_i e R_{ii} são, cada um, selecionados independentemente de hidrogênio, F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C_1-C_6 alquilalquino, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR₃, C_1-C_6 alquil, C_3-C_6 cicloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, C_1-C_6 halcoalquil, tetrazolil, C_2-C_6 heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₃, -N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -CON(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃; em que R_i e R_{ii} não podem ser, ambos, hidrogênio; ou R_i e R_{ii} , juntos com os átomos ao qual estão anexados, formam um grupo C_3-C_6 cicloalquenil ou um grupo C_2-C_6 heterocicloalquenil, desde que R_i e R_{ii} estejam na configuração *cis*.

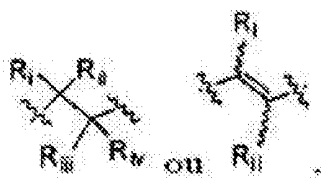
Também são aqui revelados compostos de Fórmula (I), nos quais L é selecionado de

15



em que B é um heteroaril opcionalmente substituído com pelo menos um R, e R_i , R_{ii} , R_{iii} , R_{iv} e V são como descritos previamente. Em algumas modalidades, L é

25

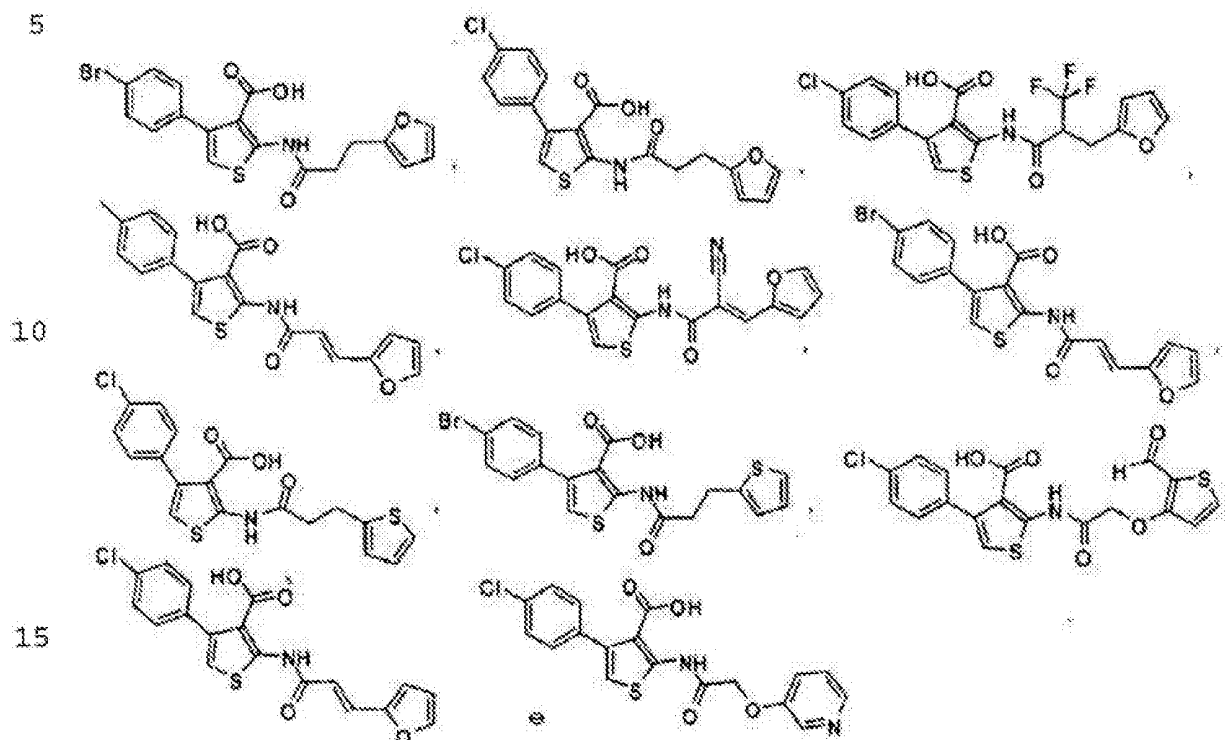


Em outras modalidades, R_i e R_{ii} são selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C_1-C_6 alquilalquino, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR₃ ou C_1-C_6 alquil.

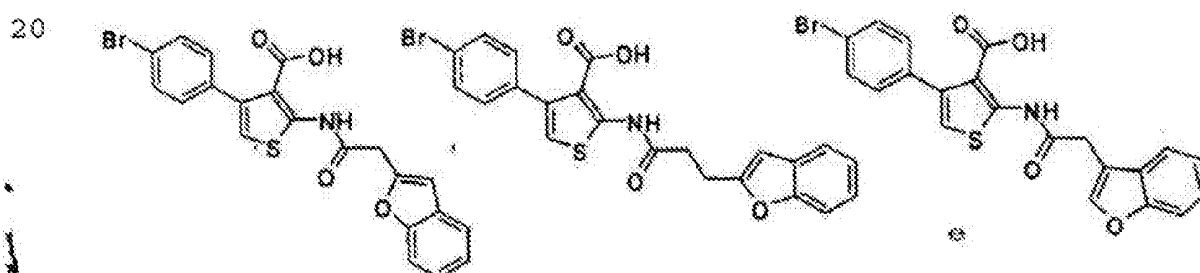
Apenas como exemplo, os compostos de Fórmula (I), em que X é W-L-B, em que W é uma ligação, L é selecionado de



e B é um heteroaril, são selecionados de:

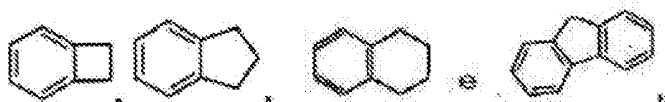


Outra modalidade consiste em um composto selecionado de:

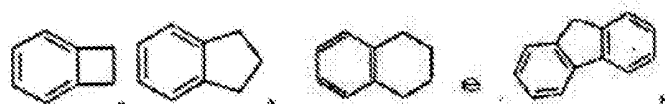


Também são aqui revelados compostos de Fórmula (I), em que X é W-L-D. Em outra modalidade, X é D. Ainda em uma modalidade adicional, D é C_3-C_6 cicloalquil. Em uma modalidade, D é selecionado de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil ou ciclohexil. Em outra modalidade, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil ou ciclohexil é

substituído com pelo menos um R selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ fluoralquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil e fenil. Em outra modalidade, D é selecionado de:

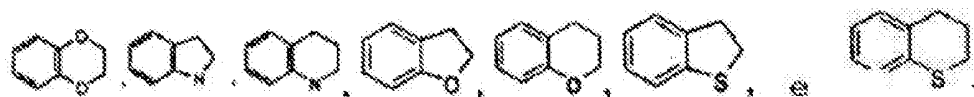


opcionalmente substituído com pelo menos um R. Em outra modalidade, R é selecionado de CH₃, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, CN e NO₂. Ainda em outra modalidade, W é -NR₂, em que R₂ é hidrogênio, L é metileno e D é selecionado de:

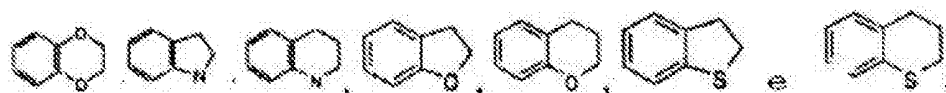


Ainda em uma modalidade adicional, W é O, L é metileno e D é C₃-C₆ cicloalquil.

Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I), em que D é C₂-C₆ heterocicloalquil. Ainda em outra modalidade, D é selecionado de tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano e piperidina. Ainda em outra modalidade, D é selecionado de:



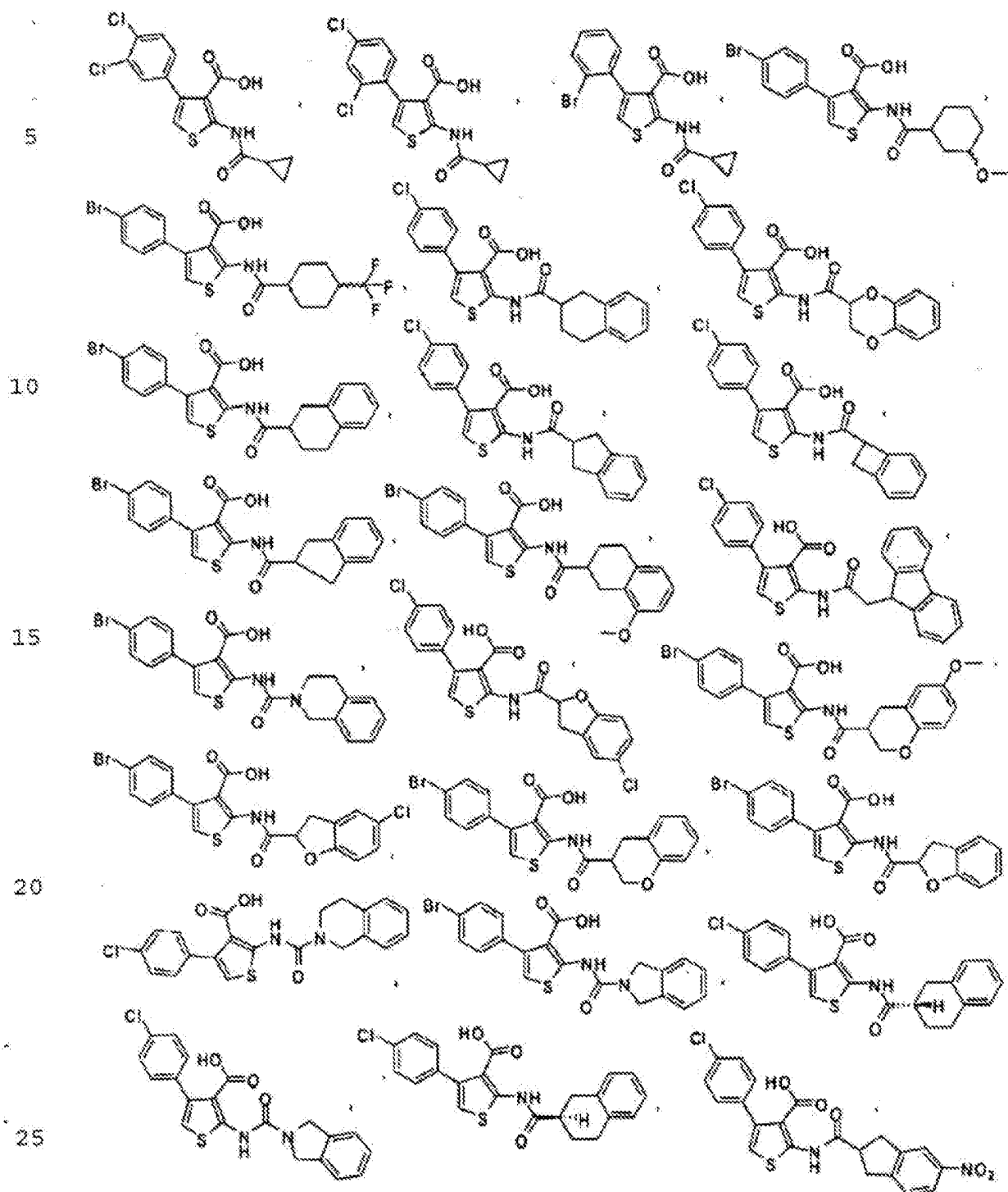
Em outra modalidade, W é uma ligação, L é metileno e D é selecionado de:

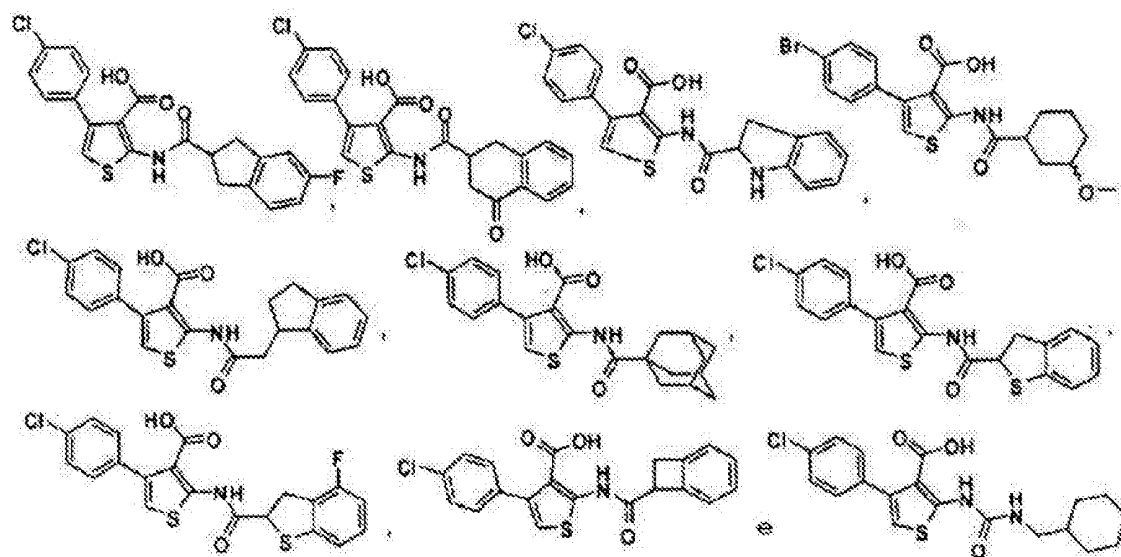


opcionalmente substituído com pelo menos um R.

Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (I),

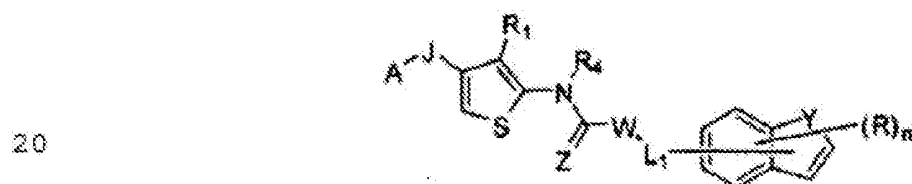
em que X é W-L-D, selecionado de:





10 Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (I) em que Z é S. Em outra modalidade, Z é S e X é fenil substituído com pelo menos um R selecionado de F, Cl, Br e I. Outra modalidade consiste em um composto em que Z é S e A é um fenil substituído com pelo menos um R selecionado de F, Cl, Br e I. Outra modalidade consiste em um composto de
15 Fórmula (I) em que R₁ é um tioácido.

Um aspecto consiste em um composto de Fórmula (II):



Fórmula (II)

em que:

A é fenil substituído com pelo menos três
25 substituintes ou benzofurano opcionalmente substituído com pelo menos um R; ou A é fenil substituído com dois grupos R em átomos de carbono adjacentes, em que os dois grupos R e os átomos de carbono ao qual estão anexados formam um C₄-C₈ cicloalquil ou C₃-C₈ heterocicloalquil;

30 R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH,

-OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡CR₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

J é uma ligação, NHS(=O)₂, S(=O)₂N(R₄), -C(=O), -C(=O)NHS(=O)₂, -S(=O)₂NHC(=O), N(R₄), -N(R₄)C(=O), -CO₂, -C(=O), -OC(=O), -C(=O)N(R₄), -S, -S(=O) e -S(=O)₂, C₁-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₁-C₆ heteroalquilenal ou C₃-C₆ cicloalquilenal, em que C₁-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₁-C₆ heteroalquilenal e C₃-C₆ cicloalquilenal são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

15 R₁ é CO₂R₂ ou um bioisómero de ácido carboxílico, em que R₂ é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ haloalquil, fenil ou benzil;

Z é O, S, NH, N-CN ou CHNO₂;

W é NR₂, O ou uma ligação;

20 L₁ é uma ligação, C₁-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₁-C₆ heteroalquilenal, C₃-C₆ cicloalquilenal ou C₂-C₆ heterocicloalquilenal, em que C₁-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₁-C₆ heteroalquilenal, C₃-C₆ cicloalquilenal, C₂-C₆ heterocicloalquilenal é opcionalmente substituído com pelo menos um R;

Y é O ou S;

n é um número inteiro de 0-5;

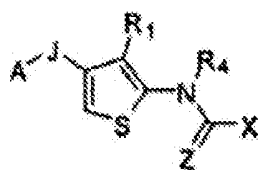
30 cada R₃ é selecionado independentemente de C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₆ cicloalquil, fenil e benzil;

cada R_4 é selecionado independentemente de hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_6 cicloalquil, fenil e benzil; ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável deste.

- 5 Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II) em que R_1 é CO_2R_2 e R_2 é hidrogênio. Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II), em que J é uma ligação. Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II), em que R_4 é hidrogênio. Ainda
- 10 outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que Z é O. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que A é fenil. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que fenil é substituído com três R. Ainda outra modalidade adicional consiste em um
- 15 composto de Fórmula (II), em que cada R é selecionado independentemente de F, Cl, Br, I, C_1-C_6 alquil, OH e OR_3 . Uma modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II), em que R_3 é metil. Ainda outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que C_1-C_6 alquil é metil.
- 20 Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que W e L_1 são, cada um independentemente, uma ligação. Outra modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que Y é O. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (II), em que n é 0. Uma modalidade adicional
- 25 consiste em um composto de Fórmula (II), em que R é selecionado de F, Cl, Br, I, CN, OH, OR_3 e NO_2 . Ainda outra modalidade adicional consiste em um composto de Fórmula (II), em que n é 1.

Outro aspecto consiste em um composto de Fórmula

30 (III):



Fórmula (III)

5 em que:

A é fenil ou benzofurano, em que fenil e benzofurano são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um R_1 ; ou A é fenil substituído com dois grupos R em átomos de carbono adjacentes, em que os dois grupos R e os átomos de carbono ao qual estão anexados formam um C_4-C_6 cicloalquil ou C_3-C_6 heterocicloalquil;

R é selecionado de F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR_3$, $-OCF_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CR_3$, C_1-C_6 alquilenalquino, C_1-C_6 alquil, C_3-C_6 cicloalquil, C_1-C_6 heteroalquil, C_1-C_6 haloalquil, tetrazolil, C_2-C_6 heterocicloalquil, fenil, $-NHS(=O)_2R_3$, $S(=O)_2N(R_4)_2$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)NHS(=O)_2R_3$, $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$, $N(R_4)_2$, $-N(R_4)C(=O)R_3$, $-CO_2R_4$, $-C(=O)R_3$, $-OC(=O)R_3$, $-C(=O)N(R_4)_2$, $-SR_3$, $-S(=O)R_3$ e $-S(=O)_2R_3$;

J é uma ligação, $NHS(=O)_2$, $S(=O)_2N(R_4)$, $-C(=O)$, $-C(=O)NHS(=O)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)$, $N(R_4)$, $N(R_4)C(=O)$, $-CO_2$, $-C(=O)$, $-OC(=O)$, $-C(=O)N(R_4)$, $-S$, $-S(=O)$ e $-S(=O)_2$, C_1-C_6 alquilenalquino, C_2-C_6 alquilenalquino, C_2-C_6 alquilenalquino, C_1-C_6 heteroalquilenalquino, C_3-C_6 cicloalquilenalquino ou C_3-C_6 heterocicloalquilenalquino, em que C_1-C_6 alquilenalquino, C_2-C_6 alquilenalquino, C_2-C_6 alquilenalquino, C_1-C_6 heteroalquilenalquino, C_3-C_6 cicloalquilenalquino e C_2-C_6 heterocicloalquilenalquino são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

R_1 é CO_2R_2 ou um bioisómero de ácido carboxílico, em que R_2 é hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 cicloalquil, C_1-C_6 haloalquil, fenil ou benzil;

Z é O, S, NH, N-CN ou CHNO₂;

X é heteroaril ou W-L-heteroaril, em que heteroaril é opcionalmente substituído com pelo menos um R e heteroaril não é benzofurano ou benzotiofeno;

5 W é NR₂, O ou uma ligação;

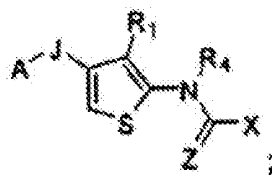
L é C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆ heteroalquileno, C₃-C₆ cicloalquileno ou C₂-C₆ heterocicloalquileno, em que C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆ heteroalquileno, C₃-C₆ cicloalquileno e C₂-C₆ são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

cada R₃ é selecionado independentemente de C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₆ cicloalquil, fenil e benzil;

cada R₄ é selecionado independentemente de hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₆ cicloalquil, fenil e benzil; ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

Também é aqui revelado um composto de Fórmula (IV):

20



Fórmula (IV)

em que:

25

A é fenil ou benzofurano, em que fenil e benzofurano são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um R; ou A é fenil substituído com dois grupos R em átomos de carbono adjacentes, em que os dois grupos R e os átomos de carbono ao qual estão anexados formam um C₄-C₈ cicloalquil ou C₃-C₈ heterocicloalquil;

30

R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡CR₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -

5 NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

J é uma ligação, NHS(=O)₂, S(=O)₂N(R₄), -C(=O), -C(=O)NHS(=O)₂, -S(=O)₂NHC(=O), N(R₄), -N(R₄)C(=O), -CO₂, -

10 C(=O), -OC(=O), -C(=O)N(R₄), -S, -S(=O) e -S(=O)₂, C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆ heteroalquileno, C₃-C₆ cicloalquileno ou C₂-C₆ heterocicloalquileno, em que C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆ heteroalquileno, C₃-C₆

15 cicloalquileno e C₂-C₆ são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

R₁ é CO₂R₂ ou um bioisómero de ácido carboxílico, em que R₂ é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ haloalquil, fenil ou benzil;

20 Z é O, S, NH, N-CN ou CHNO₂;

X é aril, benzotienil, benzofuranoil, ou -CH₂CH₂-fenil; em que aril, benzotienil, benzofuranoil ou fenil de -CH₂CH₂-fenil é substituído com pelo menos 3 substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C₁-C₆ alquilalquino, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR₃, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -

25 NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₃, -N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₃, -C(=O)R₃, -

30 OC(=O)R₃, -CON(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

cada R_3 é selecionado independentemente de C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_6 cicloalquil, fenil e benzil;

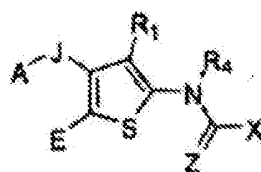
cada R_4 é selecionado independentemente de hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_6 cicloalquil, fenil e benzil; ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

Em algumas modalidades, X é fenil; em que X é substituído com pelo menos 3 substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C_1-C_6 alquilalquino, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR₃, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 heteroalquil e C_1-C_6 haloalquil. Em outras modalidades, X é fenil; em que fenil é substituído com pelo menos 3 substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C_1-C_6 alquilalquino, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OMe, metil, etil, isopropil e t-butil. Em uma modalidade, X é substituído com 3, 4 ou 5 substituintes selecionados de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OR₃, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 heteroalquil, C_1-C_6 haloalquil e fenil. Em algumas modalidades, X é selecionado de 2,3,4-trifluorfenil; 3,4,5-trifluorfenil; 2,4,5-trifluorfenil; 2,3,4-triclorofenil; 3,4,5-triclorofenil; 2,4,5-triclorofenil; 2,3,4-tribromofenil; 3,4,5-tribromofenil; 2,4,5-tribromofenil; 2,3,4-triidodofenil; 3,4,5-triidodofenil; 2,4,5-triidodofenil; 2,3,4-trimetilfenil; 3,4,5-trimetilfenil; 2,4,5-trimetilfenil; 3,4,5-trimetoxifenil; 2,4,5-trimetoxifenil; e 2,4,5-trifluór-3-metoxifenil.

Em algumas modalidades, J é uma ligação e A é um fenil, opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, alquino, C_1-

C_6 alquilalquino, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR_3$, $-OCF_3$, C_1-C_6 alquil,
 C_1-C_6 fluoralquil, C_1-C_6 heteroalquil e C_1-C_6 haloalquil. Em
 outras modalidades, A é um fenil, opcionalmente substituído
 com pelo menos um substituinte selecionado de F, Cl, Br, I,
 5 $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-OMe$, $-OCF_3$, metil e etil. Ainda em outras
 modalidades, A é selecionado de fenil; 2-fluorfenil; 3-
 fluorfenil; 4-fluorfenil; 2-clorofenil; 3-clorofenil; 4-
 clorofenil; 2,4-diclorofenil; 2,3-diclorofenil; 3,4-
 diclorofenil; 3,5-diclorofenil; 2-bromofenil; 3-bromofenil;
 10 4-bromofenil; 2-iodofenil; 3-iodofenil; 4-iodofenil; 2-
 metilfenil; 3-metilfenil; 4-metilfenil; 2,4-dimetilfenil;
 2,3-dimetilfenil; 3,4-dimetilfenil; 3,5-dimetilfenil; 2-
 trifluormetilfenil; 3-trifluormetilfenil; e 4-
 trifluormetilfenil. Ainda em algumas outras modalidades, R_4
 15 é selecionado de fenil; 4-fluorfenil; 2-clorofenil; 3-
 clorofenil; 4-clorofenil; 2,4-diclorofenil; 3,4-
 diclorofenil; 3,5-diclorofenil; 2-bromofenil; 4-bromofenil;
 4-metilfenil; 3,4-dimetilfenil; e 4-trifluormetilfenil.

Também são aqui descritos compostos que possuem a
 20 estrutura de Fórmula (V):



Fórmula (V)

25 em que:

A é fenil ou benzofurano, em que fenil e benzofurano
 são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um
 R; ou A é fenil substituído com dois grupos R em átomos
 carbono adjacentes, em que os dois grupos R e os átomos de
 30 carbono ao qual estão anexados formam um C_4-C_6 cicloalquil

ou C₃-C₈ heterocicloalquil;

R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡CR₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₅ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -C(=O)N(RI)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

J é uma ligação, NHS(=O)₂, S(=O)₂N(R₄), -C(=O), -C(=O)NHS(=O)₂, -S(=O)₂NHC(=O), N(R₄), -N(R₄)C(=O), -CO₂, -C(=O), -OC(=O), -C(=O)N(R₄), -S, -S(=O) e -S(=O)₂, C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆ heteroalquileno, C₃-C₆ cicloalquileno ou C₂-C₆ heterocicloalquileno, em que C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆ heteroalquileno, C₃-C₆ cicloalquileno e C₂-C₆ são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

R₁ é CO₂R₂ ou um bioisômero de ácido carboxílico, em que R₂ é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ haloalquil, fenil ou benzil;

E é F, Cl ou deutério;

Z é O, S, NH, N-CN ou CHNO₂;

X é W-L-fenil, W-L-B, B, W-L-D ou D, em que fenil, B, e D são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

W é NR₂, O ou uma ligação;

L é metileno, etileno substituído com pelo menos um R, C₃-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₆ heteroalquileno, C₃-C₆ cicloalquileno ou C₂-C₆ heterocicloalquileno, em que metileno, C₃-C₆ alquileno, C₂-

C_6 alquenileno, C_2-C_6 alquinileno, C_1-C_6 heteroalquileno, C_3-C_6 cicloalquileno e C_2-C_6 são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

B é selecionado de furano, tiofeno, pirrol, piridina, oxazol, tiazol, imidazol, tiadiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, piridazina, pirimidina, pirazina, oxadiazol, tiadiazol, triazol, indol, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, pirazolopiridina, imidazopiridina, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, indolizina, purina, furopiridina, tienopiridina, furopirrol, furofurano, tienofurano, 1,4-diidropirrolopirrol, tienopirrol, tienotiofeno, quinolina, isoquinolina, furopirazol, tienopirazol e 1,6-diidropirrolopirazol;

D é C_3-C_{10} cicloalquil ou C_2-C_9 heterocicloalquil;

cada R_3 é selecionado independentemente de C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_6 cicloalquil, fenil e benzil;

cada R_4 é selecionado independentemente de hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_6 cicloalquil, fenil e benzil; ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável deste.

Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (V), em que E é F. Em outra modalidade, E é Cl. Uma modalidade consiste em um composto de Fórmula (V), em que E é deutério. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (V) fornece um composto enriquecido em deutério. Ainda outra modalidade consiste em uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula (V), em que E é deutério e um veículo farmaceuticamente aceitável. Ainda outra modalidade é um método de tratamento de uma doença,

distúrbio ou condição aqui descrita, que compreende a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto enriquecido em deutério que possui uma estrutura de Fórmula (V) ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável deste. Ainda outra modalidade consiste no uso de um composto enriquecido em deutério que possui a estrutura de Fórmula (V) ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável deste para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição aqui descrita. Ainda em uma modalidade adicional, a incorporação do deutério na posição E permite um metabolismo mais lento de um composto de Fórmula (V), comparado com um composto de Fórmula (V) com um hidrogênio incorporado na posição E.

Deutério (D ou ^2H) é um isótopo estável não radioativo de hidrogênio e possui um peso atômico de 2,0144. O hidrogênio ocorre naturalmente como uma mistura dos isótopos ^1H (hidrogênio ou prótio), D (^2H ou deutério) e T (^3H ou trítio). A abundância natural de deutério é de 0,015%. Geralmente, em compostos químicos com um átomo de H, o átomo H na verdade representa uma mistura de H e D, com cerca de 0,015% sendo D. Em algumas modalidades, os compostos enriquecidos em deutério aqui descritos são obtidos por troca de prótons com deutério ou por meio de materiais de partida e/ou intermediários enriquecidos com deutério.

Qualquer combinação dos grupos descritos acima para as diversas variáveis é aqui contemplada.

Em um aspecto, o composto de Fórmula (IV) é

seleccionado dentre:

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3,5-triflúor-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

5 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,4,5-triflúor-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

15 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3,6-triflúor-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

25 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,4,6-triflúor-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

5 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3,5-trifluor-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,4,5-trifluor-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

15 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3,6-trifluor-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-trifluor-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,3,5-trifluór-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,4,5-trifluór-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,3,6-trifluór-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,4,6-trifluór-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

5 Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-fluorfenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,3,5-trifluor-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

15 Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,4,5-trifluor-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

25 Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,3,6-trifluor-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,4,6-triflúor-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-

5 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-iodofenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-triflúor-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-

15 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,4,5-triflúor-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-

25 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,3,6-triflúor-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,4,6-triflúor-3-

5 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(4-metilfenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,3,5-triflúor-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-

15 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,4,5-triflúor-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-

25 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,3,6-triflúor-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,4,6-triflúor-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacêuticamente
15 aceitável destes.

Em outro aspecto, o composto de Fórmula (IV) é selecionado dentre:

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,3,5-triflúor-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

25 Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,4,5-triflúor-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

5 Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,3,6-trifluór-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,4,6-trifluór-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

15 Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-bromofenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,3,5-trifluór-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

25 Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,4,5-trifluór-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

5 Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,3,6-trifluór-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

15 Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,4,6-trifluór-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,3,5-trifluór-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

25 Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,4,5-trifluór-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-

5 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,3,6-trifluor-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-

15 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,4,6-trifluor-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-fluorfenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,3,5-trifluor-4-

25 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,4,5-trifluór-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-

5 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,3,6-trifluór-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-

15 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,4,6-trifluór-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-iodofenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-

25 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,3,5-trifluór-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,4,5-trifluor-3-

5 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,3,6-trifluor-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-

15 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,3,6-triiodo-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,4,6-trifluor-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-

25 metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metilfenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,3,5-trifluor-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,3,5-tricloro-4-

metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,3,5-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

5 Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,3,5-triiodo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,4,5-triflúor-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,4,5-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

10 Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,4,5-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,4,5-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

15 Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,3,6-triflúor-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,3,6-triflúor-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,3,6-tribromo-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

20 Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,3,6-tricloro-4-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

25 Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,4,6-tricloro-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,4,6-tribromo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-(2,4,6-triiodo-3-metoxibenzamido) tiofeno-3-carboxílico;

30 ou um sal, solvato ou pré-fármaco farmacêuticamente

aceitável destes.

Também são aqui descritas modalidades adicionais de compostos que incluem, sem limitação, compostos na Tabela i:

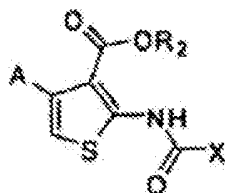


Tabela i

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
1	4-bromofenil	-H	benzofuran-2-il
2	4-clorofenil	-H	benzofuran-2-il
3	4-metilfenil	-H	3-metil-benzofuran-2-il
4	4-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
5	4-bromofenil	-H	3-metil-benzofuran-2-il
6	2,4-diclorofenil	-H	benzofuran-2-il
7	2,4-diclorofenil	-H	3-metil-benzofuran-2-il
8	2-bromofenil	-H	benzofuran-2-il
9	2-bromofenil	-H	3-metil-benzofuran-2-il
10	4-trifluormetilfenil	-H	3-metil-benzofuran-2-il
11	4-clorofenil	-H	5-cloro-benzofuran-2-il
12	4-clorofenil	-H	5-flúor-benzofuran-2-il

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
13	4-bromofenil	-H	5-flúor-benzofuran-2-il
14	4-bromofenil	-H	5-cloro-benzofuran-2-il
15	4-clorofenil	-H	benzofuran-3-il
16	4-clorofenil	-H	5-flúor-3-metil-benzofuran-2-il
17	4-bromofenil	-H	benzofuran-3-il
18	4-clorofenil	-H	3-flúor-benzofuran-2-il
19	4-bromofenil	-H	2-metil-benzofuran-5-il
20	4-trifluormetilfenil	-H	benzofuran-2-il
21	4-fluorfenil	-H	benzofuran-2-il
22	4-clorofenil	-H	7-bromo-benzofuran-2-il
23	4-clorofenil	-H	7-flúor-benzofuran-2-il
24	4-clorofenil	-H	4-flúor-benzofuran-2-il
25	4-clorofenil	-H	benzofuran-5-il
26	4-clorofenil	-H	5-bromo-7-metóxi-benzofuran-2-il
27	4-clorofenil	-H	5-cloro-7-metóxi-benzofuran-2-il
28	4-clorofenil	-H	7-metóxi-5-nitro-benzofuran-2-il
29	4-clorofenil	-H	5-metóxi-benzofuran-

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
			2-il
30	4-clorofenil	H	7-clorobenzofuran-2-il
31	4-clorofenil	-H	4-clorobenzofuran-2-il
32	4-bromofenil	-H	benzofuran-5-il
33	4-clorofenil	-H	7-etóxi-benzofuran-2-il
34	4-clorofenil	-H	7-metóxi-benzofuran-2-il
35	4-etilfenil	-H	benzofuran-2-il
36	4-clorofenil	-H	5,7-diflúor-benzofuran-2-il
37	4-clorofenil	-H	6-flúor-benzofuran-2-il
38	4-clorofenil	-H	5-flúor-7-metóxi-benzofuran-2-il
39	3-etilfenil	-H	benzofuran-2-il
40	4-bromofenil	-H	5-flúor-benzofuran-2-il
41	4-cianofenil	-H	benzofuran-2-il
42	7-hidróxi-benzofuran-2-il	-H	benzofuran-2-il
43	4-etinilfenil	-H	benzofuran-2-il
44	4-vinilfenil	-H	benzofuran-2-il
45	4-flúor-2-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
46	2-cloro-4-fluorfenil	-H	benzofuran-2-il

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
47	2-metóxi-4-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
48	2-flúor-4-metoxifenil	-H	benzofuran-2-il
49	4-flúor-2-metoxifenil	-H	benzofuran-2-il
50	2,4-dimetilfenil	-H	benzofuran-2-il
51	2,4-dimetoxifenil	-H	benzofuran-2-il
52	4-cloro-2-fluorfenil	-H	benzofuran-2-il
53	4-cloro-3-metoxifenil	-H	benzofuran-2-il
54	4-cloro-3-hidroxifenil	-H	benzofuran-2-il
55	4-cloro-2-metoxifenil	-H	benzofuran-2-il
56	4-cloro-2-hidroxifenil	-H	benzofuran-2-il
57	4-azidofenil	-H	benzofuran-2-il
58	2-metóxi-4-trifluormetoxifenil	-H	benzofuran-2-il
59	2-bromo-4-fluorfenil	-Me	benzofuran-2-il
60	2-hidróxi-4-metilfenil	-Et	benzofuran-2-il
61	4-flúor-2-hidroxifenil	-H	benzofuran-2-il
62	4-acetilfenil	-H	benzofuran-2-il
63	4-cloro-3-fluorfenil	-H	benzofuran-2-il
64	2-flúor-4-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
65	3-metoxifenil	-H	benzofuran-2-il
66	4-cloro-3-metoxifenil	-H	benzofuran-2-il
67	3,4-diclorofenil	-H	benzofuran-2-il
68	4-cloro-3-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
69	3-hidroxifenil	-H	benzofuran-2-il
70	4-tetrazo-1-ilfenil	-H	benzofuran-2-il
71	4-pirrolufenil	-H	benzofuran-2-il
72	4-cloro-2-metilfenil	-H	benzofuran-2-il

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
73	2-metil-4-metoxifenil	-H	benzofuran-2-il
74	3-tetrazo-1-ilfenil	-H	benzofuran-2-il
75	3-cloro-4-fluorfenil	-H	benzofuran-2-il
76	3,4-diclorofenil	-H	4-flúor-benzofuran-2-il
77	4-cloro-3-fluorfenil	-H	4-flúor-benzofuran-2-il
78	3-clorofenil	-H	benzofuran-2-il
79	3-trifluormetoxifenil	-H	benzofuran-2-il
80	4-cloro-3-trifluormetilfenil	-H	benzofuran-2-il
81	4-bromo-2-fluorfenil	-H	benzofuran-2-il
82	4-cloro-3-cianofenil	-H	benzofuran-2-il
83	3-bromofenil	-H	benzofuran-2-il
84	4-ciano-3-flúor-fenil	-H	benzofuran-2-il
85	3-flúor-4-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
86	3-flúor-4-metilfenil	-H	7-metóxi-benzofuran-2-il
87	4-metilsulfonilfenil	-H	benzofuran-2-il
88	3-flúor-4-metilfenil	-H	7-hidróxi-benzofuran-2-il
89	4-ciano-3-fluorfenil	-H	benzofuran-2-il
90	3-tiazo-2-ilfenil	-H	benzofuran-2-il
91	2-metil-4-trifluormetoxifenil	-H	benzofuran-2-il
92	4-metiltio-2-trifluormetoxifenil	-H	benzofuran-2-il

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
93	4-clorofenil	-H	7-hidroxibenzofuran- 2-il
94	3,4-difluorfenil	-H	benzofuran-2-il
95	3,4-dimetilfenil	-H	benzofuran-2-il
96	3-nitrofenil	-H	benzofuran-2-il
97	4-cloro-3-nitrofenil	-H	benzofuran-2-il
98	2-cloro-4-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
99	2-cloro-4-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
100	4-ciano-2-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
101	2-flúor-4- metilsulfonilfenil	-H	benzofuran-2-il
102	2,4-difluorfenil	-H	benzofuran-2-il
103	2,3-dimetilfenil	-H	benzofuran-2-il
104	2-cloro-5- trifluormetilfenil	-H	benzofuran-2-il
105	4-metóxi-2- trifluormetilfenil	-H	benzofuran-2-il
106	4-clorofenil	-H	benzofuran-2-il
107	4-cloro-3-(2- (metilamino))-2- oxoetoxifenil	-H	benzofuran-2-il
108	4-cloro-3-(2- (metilamino))-2- oxoetoxifenil	-CH ₃	benzofuran-2-il
109	3-diidroxiamino-4- metilfenil	-H	benzofuran-2-il
110	4-trifluormetoxifenil	-H	benzofuran-2-il

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
111	4-cianometilfenil	-H	benzofuran-2-il
112	3 -hidroximetil-4- metilfenil	-H	benzofuran-2-il
113	4-bromo-3,4- difluorfenil	-H	benzofuran-2-il
114	3 -flúor-5-metilfenil	-H	benzofuran-2-il
115	4-metoximetilfenil	-H	benzofuran-2-il
116	4-metiltiofenil	-H	benzofuran-2-il
117	4-formilfenil	-H	benzofuran-2-il
118	4-clorofenil	-H	7-ciano-benzofuran-2- il
119	4-cloro-2- metoxicarbonilfenil	-H	benzofuran-2-il
120	2-carbóxi-4-clorofenil	-H	benzofuran-2-il
121	2-amino-4-cianofenil	-H	Benzofurano-2-il
122	4-clorofenil	-H	6-bromo-2-oxo-2H- cromeno
123	4-bromofenil	-H	4-flúor-benzofuran-2- il
124	4-clorofenil	-H	5-metil-benzotien-2- il
125	4-bromofenil	-H	benzotien-3-il
126	4-bromofenil	-H	benzotien-3-il
127	4-tolil	-H	benzotien-3-il
128	4-clorofenil	-H	3-hidróxi-benzotien- 2-il
129	4-fluorfenil	-H	3-hidróxi-benzotien-

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
			2-il
130	4-bromofenil	-H	5-metil-benzotien-2-il
131	2,4-diclorofenil	-H	benzotien-2-il
132	2-bromofenil	-H	benzotien-2-il
133	2-bromofenil	-H	benzotien-3-il
134	2-bromofenil	-H	benzotien-5-il
135	2-bromofenil	-H	5-metil-benzotien-2-il
136	3-clorofenil	-H	benzotien-2-il
137	3-clorofenil	-H	benzotien-5-il
138	3-clorofenil	-H	5-metil-benzotien-2-il
139	3,4-dimetilfenil	-H	benzotien-2-il
140	3,4-dimetilfenil	-H	benzotien-5-il
141	3,4-dimetilfenil	-H	5-metil-benzotien-2-il
142	4-trifluormetilfenil	-H	benzotien-5-il
143	4-trifluormetilfenil	-H	benzotien-2-il
144	4-trifluormetilfenil	-H	benzotien-3-il
145	4-trifluormetilfenil	-H	5-metil-benzotien-2-il
146	4-clorofenil	-H	7-flúor-benzotien-2-il
147	4-clorofenil	-H	4-cloro-benzotien-2-il
148	4-clorofenil	-H	7-cloro-benzotien-2-il

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
			il
149	4-clorofenil	-H	7-trifluormetil- benzotien-2-il
150	4-clorofenil	-H	4-trifluormetil- benzotien-2-il
151	4-bromofenil	-H	7-flúor-benzotien-2- il

Também são aqui descritas modalidades adicionais de compostos que incluem, sem limitação, compostos na Tabela ii que possuem a fórmula:

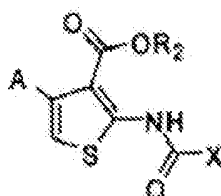


Tabela ii

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
1	4-aminofenil	-H	4-fluorfenil
2	4-bromofenil	-H	benzil
3	3-aminofenil	-H	4-fluorfenil
4	3-acetamidofenil	-H	4-fluorfenil
5	4-acetamidofenil	-H	4-fluorfenil
6	4-bromofenil	-H	3-carbamoilfenil
7	4-tolil	-H	2-bifenil-4-il
8	4-tolil	-H	3,4,5-trimetoxifenil
9	4-etoxifenil	-H	3-metilfenil
10	4-etoxifenil	-H	4-t-butilfenil
11	4-tolil	-H	3-nitrofenil

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
12	4-bromofenil	-H	4-carbamoilfenil
13	3-dimetilaminofenil	-H	4-fluorfenil
14	4-bromofenil	-H	3-etoxicarbonilamino- fenil
15	4-bifenil	-H	4-fluorfenil
16	3-carbamoilfenil	-H	4-fluorfenil
17	4-dimetilcarbamoilfenil	-H	4-fluorfenil
18	4-bromofenil	-H	4-etoxicarbonil- aminofenil
19	3-dimetilcarbamoilfenil	-H	4-fluorfenil
20	3-bifenil	-H	4-fluorfenil
21	4-carbamoilfenil	-H	4-fluorfenil
22	4-bromofenil	-H	3-imidazol-2-ilfenil
23	4-bromofenil	-H	3-dimetilcarbamoilfenil
24	4-oxazol-2-ilfenil	-H	4-fluorfenil
25	4-bromofenil	-H	3-fluorfenilureido
26	4-bromofenil	- CH ₂ C H ₃	2-fluorfenil
27	4-bromofenil	- CH ₂ C H ₃	3-fluorfenil
28	fenil	-H	3,4,5-trimetoxifenil
29	4-bifenil	-H	3,4,5-trimetoxifenil

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
30	4-fluorfenil	- CH ₂ C H ₃	4-tolil
31	4-fluorfenil	- CH ₂ C H ₃	4-clorofenil
32	4-tolil	-H	3-fluor-5-trifluormetilfenil
33	4-tolil	-H	3-metilclorofenil
34	4-tolil	-H	2,4,6-trimetilfenil
35	4-tolil	-H	4-pirazol-1-ilfenil
36	4-tolil	-H	5-bromo-2,3,4-trimetilfenil
37	3,4-diclorofenil	-H	4-metoxibenzil
38	4-clorofenil	-H	4-bifenil
39	4-clorofenil	-H	4-n-butilfenil
40	4-tolil	-H	4-acetamidofenil
41	4-tolil	-H	4-n-butilfenil
42	4-bromofenil	-H	4-bifenil
43	4-tolil	-H	4-trifluormetiltiofenil
44	4-tolil	-H	4-etilfenil
45	4-tolil	-H	4-fluorsulfonilfenil
46	4-bromofenil	-H	4-trifluormetoxifenil
47	4-bromofenil	-H	4-n-propilfenil
48	2,4-diclorofenil	-H	3-trifluormetoxifenil
49	2,4-diclorofenil	-H	4-bifenil

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
50	2-bromofenil	-H	3-trifluormetoxifenil
51	3-clorofenil	-H	4-trifluormetoxifenil
52	3-clorofenil	-H	4-n-propilfenil
53	3,4-dimetilfenil	-H	4-trifluormetoxifenil
54	3,4-dimetilfenil	-H	4-n-propilfenil
55	4-trifluormetilfenil	-H	2-fluorfenil
56	4-trifluormetilfenil	-H	2-tolil
57	4-trifluormetilfenil	-H	2-clorofenil
58	4-trifluormetilfenil	-H	4-tolil
59	4-trifluormetilfenil	-Me	4-bifenil
60	4-trifluormetilfenil	-Et	2,4-diclorofenil
61	4-trifluormetilfenil	-H	3,4-diclorofenil
62	4-trifluormetilfenil	-H	2-feniltioetil
63	4-trifluormetilfenil	-H	4-dimetilaminofenil
64	4-trifluormetilfenil	-H	4-iodofenil
65	4-bromofenil	-H	3-metóxi-2,4,5-trifluorfenil
66	4-hidroxifenil	-H	3-fluorfenil
67	3-hidroxifenil	-H	3-fluorfenil
68	7-metóxi-benzofuran-2-il	-H	3-fluorfenil
69	benzofuran-2-il	-H	3-fluorfenil
70	4-tetrazo-1-ilfenil	-H	3-fluorfenil
71	4-pirrolufenil	-H	3-fluorfenil
72	4-clorofenil	-H	2-(3-(pirimidin-2-ilóxi)fenil)
73	4-bromofenil	-tBu	3,4-difluorfenil

Comp. N°	-A	-R ₂	-X
74	4-bromofenil	-H	2-naftil
75	7-metoxibenzofuran-2-il	-H	3-fluorfenil
76	7-hidroxibenzofuran-2-il	-H	3-fluorfenil
77	2,3-difluor-4-metilfenil	-H	3-fluorfenil
78	4-tolil	-H	5-benzo[d][1,3]dioxol
79	2,4-diclorofenil	-H	5-benzo[d][1,3]dioxol
80	2-bromofenil	-H	5-benzo[d][1,3]dioxol
81	4-trifluormetilfenil	-H	5-benzo[d][1,3]dioxol
82	4-bromofenil	-H	3-fluorbenzilureido
83	4-clorofenil	-H	naftalen-2-ilóxi-acetamido
84	4-clorofenil	-H	naftalen-2-il
85	4-metoxifenil	-H	naftalen-2-il
86	4-clorofenil	-H	5-benzo[d][1,3]dioxol
87	4-clorofenil	-H	5-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol

Por toda a especificação, grupos e substituintes destes podem ser escolhidos para fornecer porções e compostos estáveis.

Formas adicionais de compostos

5 Os compostos aqui descritos podem, em alguns casos, existir como diastereômeros, enantiômeros, ou outras formas estereoisoméricas. Os compostos aqui apresentados incluem todas as formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas, além das misturas apropriadas destes. A

separação de estereoisômeros pode ser realizada por cromatografia ou pela formação diastereomérica e separação por recristalização, ou cromatografia, ou qualquer combinação destes (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, aqui incorporado por referência quanto a esta revelação). Estereoisômeros também podem ser obtidos por síntese estereosseletiva.

Em algumas situações, os compostos podem existir como tautômeros. Todos os tautômeros estão incluídos dentro das fórmulas aqui descritas.

Os métodos e composições aqui descritos incluem o uso de formas amorfas, além de formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos). Os compostos aqui descritos podem estar na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Além disso, metabólitos ativos desses compostos que possuem o mesmo tipo de atividade estão incluídos no escopo da presente revelação. Além disso, os compostos aqui descritos podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas, com solventes farmaceuticamente aceitáveis como, por exemplo, água, etanol, e semelhantes. As formas solvatadas dos compostos aqui apresentados também são consideradas como aqui reveladas.

Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos podem ser preparados como pró-fármacos. Um "pró-fármaco" refere-se a um agente que é convertido no fármaco parente *in vivo*. Pró-fármacos são freqüentemente úteis, pois, em algumas situações, eles podem ser mais fáceis de administrar do que o fármaco parente. Eles podem, por exemplo, ser biodisponíveis por administração oral,

enquanto o parente não o é. O pró-fármaco também pode ter solubilidade aumentada em composições farmacêuticas em relação ao fármaco parente. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto aqui descrito, que é administrado como um éster (o "pró-fármaco") para facilitar a transmissão através de uma membrana celular onde a hidrossolubilidade é prejudicial à mobilidade, mas que então é metabolicamente hidrolisada no ácido carboxílico, a entidade ativa, uma vez dentro da célula onde a hidrossolubilidade é benéfica. Um exemplo adicional de um pró-fármaco pode ser um peptídeo curto (poliaminoácido) ligado a um grupo ácido, em que o peptídeo é metabolizado para revelar a porção ativa. Em certas modalidades, mediante administração *in vivo*, um pró-fármaco é quimicamente convertido na forma biologicamente, farmacologicamente ou terapeuticamente ativa do composto. Em certas modalidades, um pró-fármaco é metabolizado enzimaticamente por uma ou mais etapas ou processos na forma biologicamente, farmacologicamente ou terapeuticamente ativa do composto.

Para produzir um pró-fármaco, um composto farmacologicamente ativo é modificado de tal forma que o composto ativo será regenerado mediante administração *in vivo*. O pró-fármaco pode ser projetado para alterar a estabilidade metabólica ou as características de transporte de um fármaco, para mascarar efeitos colaterais ou toxicidade, para melhorar o sabor de um fármaco ou para alterar outras características ou propriedades de um fármaco. Em algumas modalidades, em virtude do conhecimento dos processos farmacodinâmicos e do metabolismo do fármaco

in vivo, após um composto farmacologicamente ativo ter sido determinado, são projetados pró-fármacos do composto (veja, por exemplo, Nogrady (1985) "Medicinal Chemistry: A Biochemical Approach", Oxford University Press, Nova York, páginas 388-392; Silverman (1992), "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Saulnier e cols., (1994), "Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters", Vol. 4, p. 1985; Rooseboom e cols., "Pharmacological Reviews", 56: 53-102, 2004; Miller e cols., J. Med. Chem. Vol. 46, N° 24, 5.097-5.116, 2003; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006).

Formas de pró-fármaco dos compostos aqui descritos, em que o pró-fármaco é metabolizado in vivo para produzir um composto de Fórmula (I)-(V), como aqui apresentado, estão incluídas dentro do escopo das reivindicações. Em alguns casos, alguns dos compostos aqui descritos podem ser um pró-fármaco para outro derivado ou composto ativo.

Pró-fármacos são freqüentemente úteis, porque, em algumas situações, eles podem ser mais fáceis de administrar do que o fármaco parente. Eles podem, por exemplo, ser biodisponíveis por administração oral, enquanto o parente não o é. O pró-fármaco também pode ter solubilidade aumentada em composições farmacêuticas em relação ao fármaco parente. Pró-fármacos podem ser projetados como derivados de fármacos reversíveis, para uso como modificadores para aumentar o transporte de fármaco até locais específicos de tecidos. Em algumas modalidades, o design de um pró-fármaco aumenta a hidrossolubilidade

efetiva. Veja, por exemplo, Fedorak e cols., *Am. J. Physiol.* 269: G210-218 (1995); McLoed e cols., *Gastroenterol.*, 106: 405-413 (1994); Hochhaus e cols., *Biomed. Chrom.*, 6: 283-286 (1992); J. Larsen e H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen e cols., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula e cols., *J. Pharm. Sci.*, 64: 181-210 (1975); T. Higuchi e V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 da "A.C.S. Symposium Series"; e Edward B. Roche, "Bioreversible Carriers in Drug Design", "American Pharmaceutical Association" e Pergamon Press, 1987, todos aqui incorporados quanto a esta revelação).

Locais na porção do anel aromático de compostos aqui descritos podem ser suscetíveis a várias reações metabólicas e, portanto, a incorporação de substituintes apropriados nas estruturas do anel aromático, como, apenas como exemplo, halogênios, pode reduzir, minimizar ou eliminar essa via metabólica.

Os compostos aqui descritos podem ser marcados isotopicamente (por exemplo, com um radioisótopo) ou por outros meios, incluindo, sem limitação, o uso de cromóforos ou porções fluorescentes, marcadores bioluminescentes, marcadores fotoativáveis ou quimioluminescentes.

Os compostos aqui descritos incluem compostos marcados isotopicamente, que são idênticos àqueles citados nas várias fórmulas e estruturas aqui apresentadas, exceto que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que possui uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou do número de massa normalmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados

nos presentes compostos incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, flúor e cloro como, por exemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , respectivamente. Certos compostos marcados isotopicamente aqui descritos, por exemplo, aqueles nos quais isótopos radioativos como, por exemplo, ^3H e ^{14}C , são incorporados, são úteis em ensaios de distribuição de tecido de fármaco e/ou substrato. Além disso, a substituição com isótopos como, por exemplo, deutério, ou seja, ^2H , pode gerar algumas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica como, por exemplo, meia-vida in vivo aumentada ou necessidades de dosagem reduzidas.

Em modalidades adicionais, os compostos aqui descritos são metabolizados mediante administração a um organismo necessitado para produzir um metabólito que é então usado para produzir um efeito desejado, incluindo um efeito terapêutico desejado.

Os compostos aqui descritos podem ser formados como, e/ou usados como, sais farmacêuticamente aceitáveis. Os tipos de sais farmacêuticos aceitáveis incluem, sem limitação: (1) sais de adição ácida, formados por reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico farmacêuticamente aceitável como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, e semelhantes; ou com um ácido orgânico como, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido lático, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido trifluoracético, ácido tartárico,

ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbíciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicoeptônico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, salicílico ácido, ácido esteárico, ácido mucônico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valpróico, e semelhantes; (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto parente é substituído por íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcalino (por exemplo, lítio, sódio, potássio), um íon de metal alcalino terroso (por exemplo, magnésio ou cálcio), ou um íon de alumínio. Em alguns casos, os compostos aqui descritos podem se coordenar com uma base orgânica como, por exemplo, sem limitação, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. Em outros casos, os compostos aqui descritos podem formar sais com aminoácidos como, por exemplo, sem limitação, arginina, lisina, e semelhantes. Bases inorgânicas aceitáveis usadas para formar sais com compostos que incluem um próton ácido incluem, sem limitação, hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, e semelhantes.

Deve-se entender que uma referência a um sal farmacêuticamente aceitável inclui as formas de adição de solvente ou formas cristais destas, particularmente solvatos ou polimorfos. Solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente, e podem ser formados durante o processo de cristalização com solventes farmacêuticamente aceitáveis como, por exemplo, água, etanol, e semelhantes. Hidratos são formados quando o solvente é água, ou alcoolatos são formados quando o solvente é álcool. Solvatos de compostos aqui descritos podem ser convenientemente preparados ou formados durante os processos aqui descritos. Além disso, os compostos aqui fornecidos podem existir em forma não solvatada, bem como em formas solvatadas. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os objetivos dos compostos e métodos aqui fornecidos.

Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos como, por exemplo, os compostos de Fórmula (I)-(V), estão em várias formas, incluindo, sem limitação, formas amorfas, formas trituradas e formas nanoparticuladas. Além disso, os compostos aqui descritos incluem formas cristalinas, também conhecidas como polimorfos. Polimorfos incluem os diferentes arranjos de compactação cristal da mesma composição de elementos de um composto. Polimorfos normalmente possuem diferentes padrões de difração de raios-X, pontos de fusão, densidade, dureza, formato cristal, propriedades ópticas, estabilidade e solubilidade. Vários fatores como, por exemplo, o solvente de recristalização, a taxa de cristalização e a temperatura de armazenamento, podem fazer com que uma única forma cristal

domine.

A avaliação e a caracterização dos sais, polimorfos e/ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis podem ser obtidas com o uso de diversas técnicas que incluem, sem
5 limitação, análise térmica, difração de raios-X, espectroscopia, absorção de vapor e microscopia. Métodos de análise térmica abordam a degradação termoquímica ou processos termofísicos que incluem, sem limitação, transições polimórficas, e esses métodos são usados para
10 analisar os relacionamentos entre formas polimórficas, determinar perda de peso, para encontrar a temperatura de transição vítrea, ou para estudos de compatibilidade do excipiente. Esses métodos incluem, sem limitação, calorimetria de varredura diferencial (DSC), calorimetria
15 de varredura diferencial modulada (MDCS), análise termogravimétrica (TGA) e análise termogravimétrica e por infravermelho (TG/IR). Métodos de difração de raios-X incluem, sem limitação, difratômetros de cristal único e de energia e fontes de síncroton. As várias técnicas
20 espectroscópicas usadas incluem, sem limitação, Raman, FTIR, UV-VIS e RMN (líquida e sólida). As várias técnicas de microscopia incluem, sem limitação, microscopia de luz polarizada, microscopia de varredura de elétrons (SEM) com análise de energia dispersiva de raios-X (EDX), microscopia
25 de varredura de elétrons ambiental com EDX (em atmosfera de gás ou vapor de água), microscopia IR e microscopia Raman.

Por toda a especificação, grupos e substituintes destes podem ser escolhidos para fornecer porções e compostos estáveis.

30 **Síntese de compostos**

Em algumas modalidades, a síntese de compostos aqui descritos é obtida usando meios descritos na literatura química, com o uso dos métodos aqui descritos, ou por uma combinação destes. Além disso, solventes, temperaturas e
5 outras condições de reação aqui apresentadas podem variar.

Em outras modalidades, os materiais de partida e reagentes usados para a síntese dos compostos aqui descritos são sintetizados ou obtidos de fontes comerciais como, por exemplo, sem limitação, Sigma-Aldrich, Fischer
10 Scientific (Fischer Chemicals) e Acros Organics.

Em modalidades adicionais, os compostos aqui descritos, e outros compostos relacionados, que possuem substituintes diferentes são sintetizados com o uso de técnicas e materiais aqui descritos, bem como aqueles que
15 são reconhecidos no campo, tais como descritos, por exemplo, em Fieser e Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Volumes 1-17 (John Wiley e Sons, 1991); Rodd "Chemistry of Carbon Compounds", Volumes 1-5 e Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); "Organic Reactions",
20 Volumes 1-40 (John Wiley e Sons, 1991), Larock "Comprehensive Organic Transformations" (VCH Publishers Inc., 1989), March, "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY" 4ª Ed., (Wiley 1992); Carey e Sundberg, "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY" 4ª Edição, Vols. A e B (Plenum 2000, 2001), e
25 Green e Wuts, "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS" 5ª Edição, (Wiley 1999) (todos aqui incorporados por referência quanto a esta revelação). Métodos gerais para a preparação do composto, como aqui revelados, podem ser derivados de reações, e as reações podem ser modificadas
30 pelo uso de reagentes e condições apropriados, pela

introdução das várias porções encontradas nas fórmulas aqui fornecidas. Como uma diretriz, os seguintes métodos sintéticos podem ser utilizados.

Formação de ligações covalentes por reação de um 5 eletrófilo com um nucleófilo

Os compostos aqui descritos podem ser modificados com o uso de vários eletrófilos e/ou nucleófilos para formar novos grupos funcionais ou substituintes. A Tabela 6, intitulada "Exemplos de ligações covalentes e precursores
10 destas", lista exemplos não limitantes selecionados de ligações covalentes e grupos funcionais precursores que geram as ligações covalentes. A Tabela 2 pode ser usada como uma diretriz em direção a diversas combinações de eletrófilos e nucleófilos disponíveis que fornecem ligações
15 covalentes. Grupos funcionais precursores são mostrados como grupos eletrofílicos e grupos nucleofílicos.

Tabela 6: Exemplos de ligações covalentes e precursores destas

Produto da ligação covalente	Eletrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres ativados	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Acil azidas	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Acil haletos	Aminas/anilinas
Ésteres	Acil haletos	Alcoóis/fenóis
Ésteres	Acil nitrilas	Alcoóis/fenóis
Carboxamidas	Acil nitrilas	Aminas/anilinas
Iminas	Aldeídos	Aminas/anilinas
Alquil aminas	Alquil haletos	Aminas/anilinas
Ésteres	Alquil haletos	Ácidos carboxílicos

Tioéteres	Alquil haletos	Tióis
Éteres	Alquil haletos	Alcoóis/fenóis
Tioéteres	Alquil sulfonatos	Tióis
Ésteres	Anidridos	Alcoóis/fenóis
Carboxamidas	Anidridos	Aminas/anilinas
Tiofenóis	Aril haletos	Tióis
Aril aminas	Aril haletos	Aminas
Tioéteres	Azindinas	Tióis
Carboxamidas	Ácidos carboxílicos	Aminas/anilinas
Ésteres	Ácidos carboxílicos	Alcoóis
Hidrazinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
N-aciluréias ou anidridos	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tióis
Tioéteres	Haloacetamidas	Tióis
Uréias	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoóis/fenóis
Tiouréias	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioéteres	Maleímidas	Tióis
Alquil aminas	Sulfonato ésteres	Aminas/anilinas
Tioéteres	Sulfonato ésteres	Tióis
Sulfonamidas	Sulfonil haletos	Aminas/anilinas
Sulfonato ésteres	Sulfonil haletos	Fenóis/alcoóis

Uso de grupos de proteção

Nas reações descritas, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, quando esses forem desejados no produto final, a fim de evitar sua participação indesejada em reações. Grupos de proteção são usados para bloquear algumas ou todas as porções reativas e evitar que esses grupos participem em reações químicas até que o grupo de proteção seja removido. Prefere-se que cada grupo de proteção seja removível por um meio diferente. Grupos de proteção que são clivados sob condições de reação totalmente díspares preenchem o requisito de remoção diferencial.

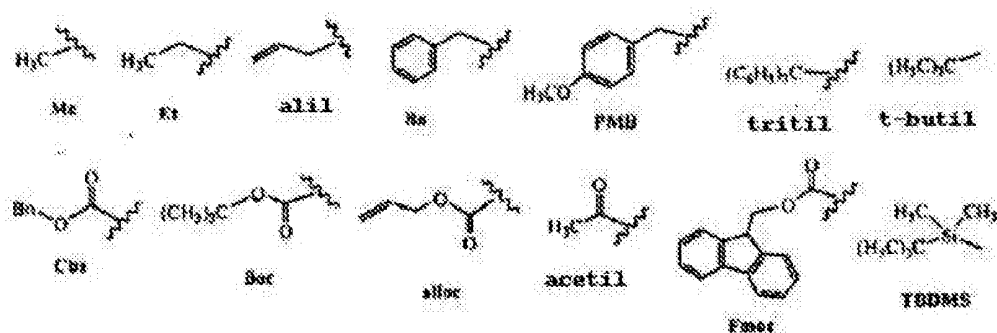
Grupos de proteção podem ser removidos por ácido, base, condições redutoras (como, por exemplo, hidrogenólise) e/ou condições oxidativas. Grupos como, por exemplo, tritil, dimetoxitritil, acetal e t-butildimetilsilil, são ácido-lábeis e podem ser usados para proteger porções reativas carbóxi e hidróxi na presença de grupos amino protegidos com grupos Cbz, que são removíveis por hidrogenólise, e grupos Fmoc, que são base-lábeis. Porções reativas de ácido carboxílico e hidróxi podem ser bloqueadas com grupos base-lábeis como, por exemplo, sem limitação, metil, etil e acetil, na presença de aminas bloqueadas com grupos ácido-lábeis como, por exemplo, t-butil carbamato ou com carbamatos que são ácido e base-estáveis, mas removíveis por hidrólise.

Porções reativas de ácido carboxílico e hidróxi também podem ser bloqueadas com grupos de proteção removíveis por hidrólise como, por exemplo, o grupo benzil, enquanto grupos amina capazes de ligação de hidrogênio com ácidos

podem ser bloqueados com grupos base-lábeis como, por exemplo, Fmoc. Porções reativas de ácido carboxílico podem ser protegidas por conversão em compostos éster simples, como aqui exemplificado, que incluem conversão em alquil ésteres, ou podem ser bloqueados com grupos de proteção removíveis por oxidação como, por exemplo, 2,4-dimetoxibenzil, enquanto grupos amino coexistentes podem ser bloqueados com siliil carbamatos flúor-lábeis.

Grupos de bloqueio de alil são úteis na presença de grupos de proteção de ácido e base, já que os primeiros são estáveis e podem ser subsequenteemente removidos por catalisadores de metal ou pi-ácido. Por exemplo, um ácido carboxílico bloqueado por alil pode ser desprotegido com uma reação catalisada por Pd^0 na presença de grupos de proteção de t-butil carbamato ácido-lábeis ou grupos de proteção de acetato amina base-lábeis. Ainda outra forma de grupo de proteção é uma resina à qual um composto ou intermediário possa ser anexado. Desde que o resíduo esteja anexado à resina, aquele grupo funcional é bloqueado e não pode reagir. Uma vez liberado da resina, o grupo funcional é disponível para reagir.

Tipicamente, grupos de bloqueio/proteção podem ser selecionados de:



Outros grupos de proteção, mais uma descrição

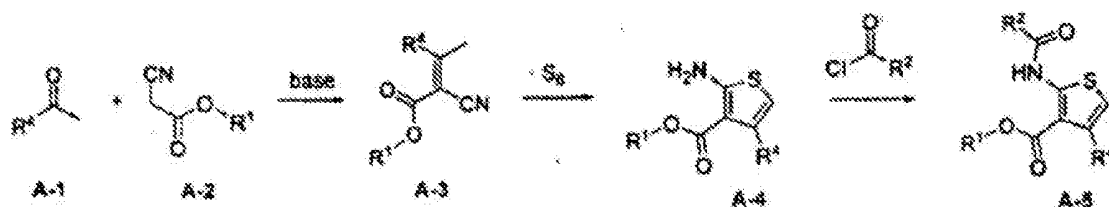
detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção, são descritos em Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edição, John Wiley & Sons, Nova York, NY, 1999, e Kocienski, "Protective Groups", Thieme Verlag, Nova York, NY, 1994, que são aqui incorporados por referência quanto a esta revelação.

Síntese geral

A preparação de compostos de Fórmula (I)-(V) aqui descritos pode ser obtida por métodos reconhecidos no campo, como descrito em Koebel e cols. *J. Med. Chem.* 1975, volume 18, N° 2, 192-194; Gewald, K.; Schinke, E.; Blittcher, H. *Chem. Ber.* 1966, 99, 94-100; Sabnis, R.W. *Sulfur Rep.* 1994, 16, 1-17; Sabnis, R.W. e cols., *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 333; Gernot A. Eller, Wolfgang Holzer *Molecules* 2006, 11, 371-376; Michael G. e cols., *J. Med. Chem.*; 1999; 42(26) páginas 5.437-5.447; todos aqui incorporados por referência.

Em uma modalidade, os compostos aqui descritos são preparados pela seqüência apresentada no Esquema A.

Esquema A. Exemplo não limitante da síntese de compostos de Fórmula (I)-(V)

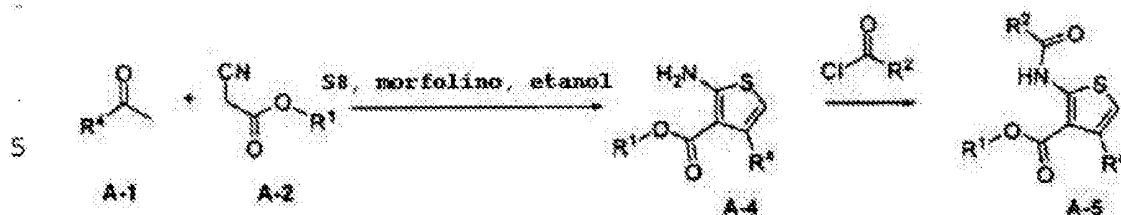


Uma condensação de Knoevenagel entre cetonas de estrutura A-1 e cianoacetatos de estrutura A-2 forma bases de Schiff de estrutura A-3. Por exemplo, cetonas de estrutura A-1 são reagidas com cianoacetatos de estrutura A-2 na presença de uma amina como, por exemplo, morfolino,

em um solvente como, por exemplo, tolueno, sob condições de desidratação, por exemplo, na presença de peneiras moleculares de 4 Å, para formar base de Schiff de estrutura A-3. As bases de Schiff de estrutura A-3 são reagidas sob
 5 condições de reação de Gewald (enxofre (S₈), morfolino em um solvente como, por exemplo, etanol e tolueno) para formar tiofenos de estrutura A-4. Os tiofenos de estrutura A-4 são então reagidos com diversos cloretos de ácido carboxílico para fornecer compostos de Fórmula (I)-(V). Em
 10 outra modalidade, tiofenos de estrutura A-4 são acoplados com ácidos carboxílicos na presença de um agente de acoplamento como, por exemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropil carbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), N-
 15 hidroxibenzotriazol (HOBT), N-hidroxisuccinimida (HOSu), 4-nitrofenol, pentafluorfenol, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio tetrafluorborato (TBTU), O-benzotriazol-N,N,N'-tetrametilurônio hexafluorfosfato (HBTU), benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio
 20 hexafluorfosfato (BOP), benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio hexafluorfosfato, bromo-trispirrolidino-fosfônio hexafluorfosfato, 2-(5-norborneno-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tetrametilurônio tetrafluorborato (TNTU), O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-
 25 tetrametilurônio tetrafluorborato (TSTU), tetrametilfluoroformamidinium hexafluorfosfato, e semelhantes, para fornecer compostos de Fórmula (I)-(V).

Em outra modalidade, os compostos de Fórmulas (I)-(V) são preparados de acordo com o procedimento apresentado no
 30 Esquema B.

Esquema B. Exemplo não limitante da síntese de compostos de Fórmulas (I) - (V)



Cetonas de estrutura A-1, cianoacetatos de estrutura A-2, enxofre elementar, morfolino e etanol são misturados juntos e agitados em temperatura ambiente para formar

10 tiofenos de estrutura A-4. Tiofenos de estrutura A-4 são então reagidos com ácidos carboxílicos ativados, por exemplo, cloretos ácidos, para formar amidas de estrutura A-5. A hidrólise da funcionalidade éster de amidas de estrutura A-5 fornece os ácidos carboxílicos

15 correspondentes.

Os esquemas aqui apresentados são meramente ilustrativos de alguns métodos pelos quais os compostos aqui descritos podem ser sintetizados, e várias modificações a esses esquemas podem ser feitas.

20 Por toda a especificação, grupos e substituintes destes podem ser escolhidos para fornecer porções e compostos estáveis.

Um aspecto consiste em um método de produção de um composto de Fórmula (I) que compreende:

25 a) reação de um derivado de trifluormetilsulfoniloxi tiofeno protegido por éster com um derivado de ácido borônico na presença de um catalisador;

b) remoção do grupo protegido por éster para resultar no composto de Fórmula (I). Em uma modalidade, o derivado de tiofeno protegido por éster é um grupo t-butil éster. Em

30

outra modalidade, o derivado de ácido borônico é ácido trifluormetoxifenil borônico. Em outra modalidade, o catalisador é um catalisador de paládio. Ainda em outra modalidade, o catalisador de paládio é tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0). Ainda em outra modalidade, a reação é realizada em uma mistura bifásica. Ainda em uma modalidade adicional, a reação é realizada em uma temperatura elevada. Em outra modalidade, a temperatura está entre cerca de 50 até cerca de 80°C. Ainda em outra modalidade, a temperatura é de cerca de 70°C. Ainda outra modalidade, após a reação do derivado de ácido borônico com o derivado de tiofeno protegido por éster, o produto resultante é purificado por cromatografia. Ainda em outra modalidade, um ácido é usado para remover o grupo de proteção de éster. Ainda em outra modalidade, o ácido é ácido trifluoracético.

Certa terminologia

A menos que definido de forma diferente, todos os termos técnicos e científicos aqui usados possuem o mesmo significado comumente compreendido ao qual a matéria reivindicada pertence. Caso haja várias definições para os termos aqui apresentados, prevalecem aquelas dessa seção. Todas as patentes, pedidos de patente, publicações e seqüências de nucleotídeos e aminoácidos publicadas (por exemplo, seqüências disponíveis em GenBank ou em outras bases de dados) aqui citados são incorporados por referência. Quando é feita referência a uma URL ou a outro identificador ou endereço desse tipo, entende-se que esses identificadores podem mudar e informações específicas na Internet podem mudar, mas informações equivalentes podem

ser encontradas por pesquisa na Internet. Referências a essas evidenciam a disponibilidade e disseminação pública dessas informações.

Deve-se entender que a descrição geral mostrada anteriormente e a descrição detalhada a seguir são apenas exemplares e explanatórias, e não são restritivas de qualquer matéria reivindicada. Neste pedido, o uso do singular inclui o plural, a menos que especificamente estabelecido de forma diferente. Deve-se observar que, como usadas na especificação e nas reivindicações em anexo, as formas no singular "um", "uma", "o" e "a" incluem referentes no plural, a menos que o contexto determine claramente de forma diferente. Neste pedido, o uso de "ou" significa "e/ou", a menos que estabelecido de forma diferente. Além disso, o uso do termo "que inclui", bem como de outras formas, por exemplo, "incluem", "inclui" e "incluído", não é limitante.

Os cabeçalhos das seções aqui usados têm finalidade apenas organizacional, e não devem ser considerados como limitantes da matéria descrita em questão.

A definição de termos químicos-padrão pode ser encontrada em trabalhos de referência, incluindo, sem limitação, Carey e Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 41 ED." Vols. A (2000) e B (2001), Plenum Press, Nova York. A menos que indicado de forma diferente, são usados métodos convencionais de espectroscopia de massa, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de DNA recombinante e farmacologia.

A menos que sejam apresentadas definições específicas, a nomenclatura empregada em relação aos procedimentos e

técnicas laboratoriais de química analítica, química orgânica sintética e química medicinal e farmacêutica aqui descritos é aquela reconhecida no campo. Técnicas-padrão podem ser usadas para sínteses químicas, análises químicas, 5 preparação, formulação e liberação farmacêutica, e tratamento de pacientes. Técnicas-padrão podem ser usadas para DNA recombinante, síntese de oligonucleotídeo e cultura e transformação de tecido (por exemplo, eletroporação, lipofecção). As reações e técnicas de 10 purificação podem ser realizadas, por exemplo, com o uso de kits de especificações do fabricante ou como comumente obtido na técnica ou como aqui descrito. As técnicas e os procedimentos apresentados anteriormente podem ser geralmente realizados por métodos convencionais e como 15 descrito em várias referências gerais e mais específicas que são citadas e discutidas ao longo da presente especificação.

Deve-se entender que os métodos e composições aqui descritos não estão limitados à metodologia, protocolos, 20 linhagens de células, construções e reagentes particulares aqui descritos e, dessa forma, podem variar. Deve-se entender também que a terminologia aqui usada tem a única finalidade de descrever modalidades particulares, e não visa limitar o escopo dos métodos, compostos, composições 25 aqui descritas.

Como aqui usado, C_1-C_x inclui C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x . C_1-C_x refere-se ao número de átomos de carbono que constituem a porção à qual ela designa (excluindo substituintes opcionais).

30 Um grupo "alquil" refere-se a um grupo hidrocarboneto

alifático. Os grupos alquil podem ou não incluir unidades de insaturação. A porção alquil pode ser um grupo "alquil saturado", o que significa que ele não contém nenhuma unidade de insaturação (ou seja, uma ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação tripla carbono-carbono). O grupo alquil também pode ser uma porção de "alquil insaturado", o que significa que ele contém pelo menos uma unidade de insaturação. A porção alquil, saturado ou insaturado, pode ser ramificada, de cadeia linear ou cíclica.

10 O grupo "alquil" pode ter 1 a 6 átomos de carbono (sempre que aparecer aqui, uma faixa numérica como, por exemplo, "1 a 6" refere-se a cada número inteiro na faixa citada; por exemplo,, "1 a 6 átomos de carbono" significa que o grupo alquil pode consistir em 1 átomo de carbono, 2
15 átomos de carbono, 3 átomos de carbono etc., até e incluindo 6 átomos de carbono, embora a presente definição também englobe a ocorrência do termo "alquil" em que nenhuma faixa numérica é designada). O grupo alquil dos compostos aqui descritos pode ser designado como "C₁-C₆
20 alquil" ou designações similares. Apenas como exemplo, "C₁-C₆ alquil" indica que há de um a seis átomos de carbono na cadeia alquil, ou seja, a cadeia alquil é selecionada do grupo que consiste em metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, t-butil, n-pentil, isopentil,
25 neopentil, hexil, propen-3-il (alil), ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, ciclopentilmetil, ciclohexilmetil. Os grupos alquil também podem ser substituídos ou não substituídos. Dependendo da estrutura, um grupo alquil pode ser um monorradical ou um dirradical (ou seja, um grupo
30 alquilenos).

Um "alcóxi" refere-se a um grupo "-O-alquil", em que alquil é como aqui definido.

O termo "alquenil" refere-se a um tipo de grupo alquil no qual os primeiros dois átomos do grupo alquil formam uma
 5 ligação dupla que não é parte de um grupo aromático. Ou seja, um grupo alquenil começa com os átomos $-C(R)=CR_2$, em que R refere-se às porções restantes do grupo alquenil, que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos não limitantes de um grupo alquenil incluem $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$,
 10 $-CH=C(CH_3)_2$ e $-C(CH_3)=CHCH_3$. A porção alquenil pode ser ramificada, de cadeia linear ou cíclica (quando então, ele também seria conhecido como grupo "cicloalquenil"). Grupos alquenil podem ter 2 a 6 carbonos. Grupos alquenil podem ser substituídos ou não substituídos. Dependendo da
 15 estrutura, um grupo alquenil pode ser um monorradical ou um dirradical (ou seja, um grupo alquenileno).

O termo "alquinil" refere-se a um tipo de grupo alquil no qual os primeiros dois átomos do grupo alquil formam uma
 20 ligação tripla. Ou seja, um grupo alquinil começa com os átomos $-C\equiv C-R$, em que R refere-se às porções restantes do grupo alquinil. Exemplos não limitantes de um grupo alquinil incluem $-C\equiv CH_2$, $-C\equiv CHCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$ e $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$. A porção "R" da porção alquinil pode ser ramificada, de cadeia linear ou cíclica. Um grupo alquinil
 25 pode ter 2 a 6 carbonos. Grupos alquinil podem ser substituídos ou não substituídos. Dependendo da estrutura, um grupo alquinil pode ser um monorradical ou um dirradical (ou seja, um grupo alquinileno).

"Amino" refere-se a um grupo $-NH_2$.

30 O termo "alquilamina" ou "alquilamino" refere-se ao

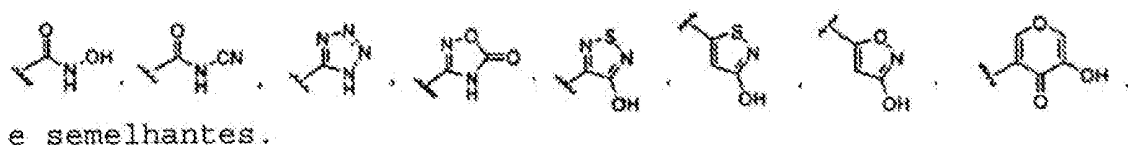
grupo $-N(\text{alquil})_x\text{H}_y$, em que alquil é como aqui definido e x e y são selecionados do grupo $x = 1, y = 1$ e $x = 2, y = 0$. Quando $x = 2$, os grupos alquil, tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estão anexados, podem opcionalmente
5 formar um sistema em anel cíclico. "Dialquilamino" refere-se a um grupo $-N(\text{alquil})_2$, em que alquil é como aqui definido.

O termo "aromático" refere-se a um anel plano que possui um sistema deslocalizado de Π -elétrons contendo $4n +$
10 2Π elétrons, em que n é um número inteiro. Anéis aromáticos podem ser formados por três, seis, sete, oito, nove ou mais do que nove átomos. Aromáticos podem ser opcionalmente substituídos. O termo "aromático" inclui tanto grupos aril (por exemplo, fenil, naftalenil) quanto
15 grupos heteroaril (por exemplo, piridinil, quinolinil).

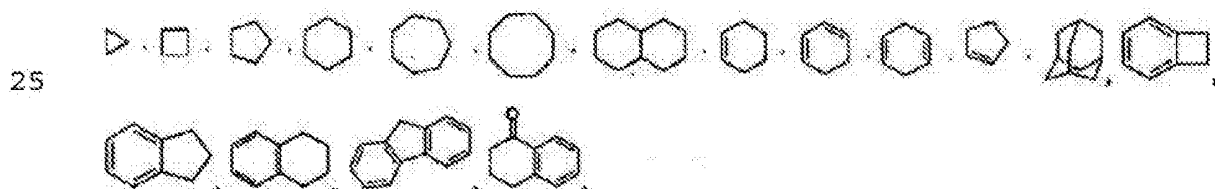
Como aqui usado, o termo "aril" refere-se a um anel aromático em que cada um dos átomos que formam o anel é um átomo de carbono. Anéis aril podem ser formados por cinco, seis, sete, oito, nove ou mais do que nove átomos de
20 carbono. Grupos aril podem ser opcionalmente substituídos. Exemplos de grupos aril incluem, sem limitação, fenil e naftalenil. Dependendo da estrutura, um grupo aril pode ser um monorradicar ou um dirradicar (ou seja, um grupo arileno).

25 "Carbóxi" refere-se a $-\text{CO}_2\text{H}$. Em algumas modalidades, porções carbóxi podem ser substituídas com um "bioisótero de ácido carboxílico", que se refere a um grupo ou porção funcional que exhibe propriedades físicas e/ou químicas similares a uma porção de ácido carboxílico. Um bioisótero
30 de ácido carboxílico possui propriedades biológicas

similares àquelas de um grupo ácido carboxílico. Um composto com uma porção de ácido carboxílico pode ter a porção de ácido carboxílico trocada por um bioisótero de ácido carboxílico e ter propriedades físicas e/ou biológicas similares, quando comparado com o composto que contém ácido carboxílico. Por exemplo, em uma modalidade, um bioisótero de ácido carboxílico ionizaria em pH fisiológico aproximadamente no mesmo grau que um grupo ácido carboxílico. Exemplos de bioisósteros de um ácido carboxílico incluem, sem limitação,



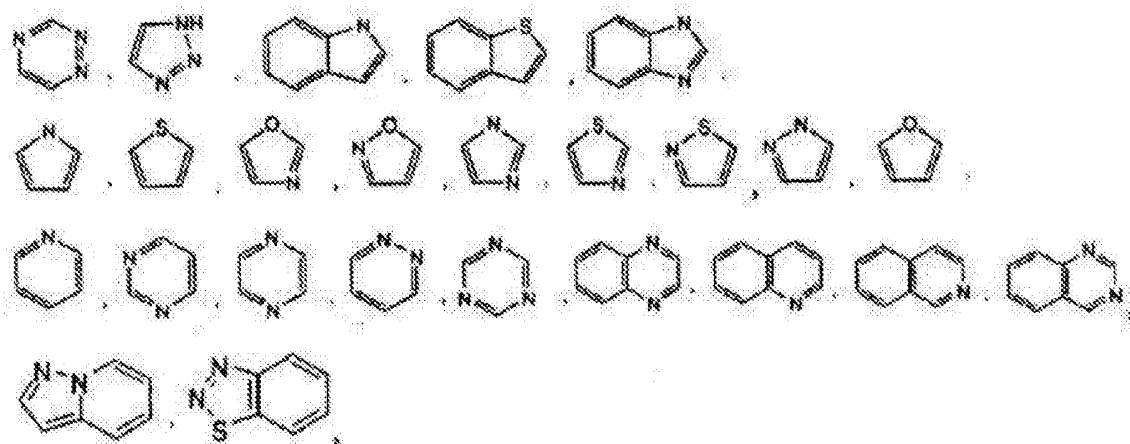
O termo "cicloalquil" refere-se a um radical não aromático monocíclico ou policíclico, em que cada um dos átomos que formam o anel (ou seja, átomos do esqueleto) é um átomo de carbono. Cicloalquil pode ser saturados, ou parcialmente insaturados. Cicloalquil pode ser fundidos com um anel aromático (quando então o cicloalquil é ligado através de um átomo de carbono de anel não aromático). Grupos cicloalquil incluem grupos que possuem de 3 a 10 átomos no anel. Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquil incluem, sem limitação, as seguintes porções:



e semelhantes.

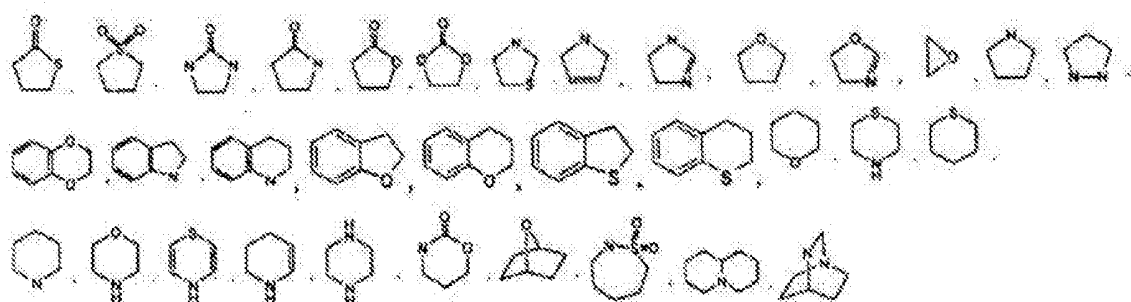
Os termos "heteroaril" ou, alternativamente, "heteroaromático", referem-se a um grupo aril que inclui um

ou mais heteroátomos no anel selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Uma porção de "heteroaromático" ou "heteroaril" contendo N refere-se a um grupo aromático no qual pelo menos um dos átomos do esqueleto do anel é um átomo de nitrogênio. Grupos heteroaril policíclicos podem ser fundidos ou não fundidos. Exemplos ilustrativos de grupos heteroaril incluem as seguintes porções:



e semelhantes.

Um grupo "heterocicloalquil" ou um grupo "heteroalícíclico" refere-se a um grupo cicloalquil, em que pelo menos um átomo do esqueleto do anel é um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os radicais podem estar fundidos com um aril ou heteroaril. Exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquil, também denominados heterociclos não aromáticos, incluem:



30 e semelhantes. O termo heteroalícíclico também inclui todas

as formas de anel dos carboidratos, incluindo, sem limitação, os monossacarídeos, os dissacarídeos e os oligossacarídeos. A menos que observado de forma diferente, heterocicloalquis possuem de 2 a 10 carbonos no anel.

5 Entende-se que, quando se refere ao número de átomos de carbono em um heterocicloalquil, o número de átomos de carbono no heterocicloalquil não é igual ao número total de átomos (incluindo o heteroátomos) que constituem o heterocicloalquil (ou seja, átomos do esqueleto do anel

10 heterocicloalquil).

O termo "halo" ou, alternativamente, "halogênio", significa flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "haloalquil" refere-se a um grupo alquil que é substituído com um ou mais halogênios. Os halogênios podem

15 ser iguais ou podem ser diferentes. Exemplos não limitantes de haloalquis incluem $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, e semelhantes.

Os termos "fluoralquil" e "fluoralcoxi" incluem grupos alquil e alcóxi, respectivamente, que são substituídos com

20 um ou mais átomos de flúor. Exemplos não limitantes de fluoralquis incluem $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, e semelhantes. Exemplos não limitantes de grupos fluoralcoxi incluem $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$, e semelhantes.

25 O termo "heteroalquil" refere-se a um radical alquil em que um ou mais átomos do esqueleto da cadeia são selecionados de um átomo diferente de carbono, por exemplo, oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo, silício, ou combinações destes. Os heteroátomos podem ser substituídos

30 em qualquer posição interior do grupo heteroalquil.

Exemplos incluem, sem limitação, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$
 CH_3 , $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-$
 5 OCH_3 e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Além disso, até dois heteroátomos
 podem ser consecutivos, por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}_2-\text{O}-$
 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Excluindo o número de heteroátomos, um
 "heteroalquil" pode ter de 1 a 6 átomos de carbono.

O termo "ligação" ou "ligação simples" refere-se a uma
 10 ligação química entre dois átomos, ou duas porções, quando
 os átomos unidos pela ligação são considerados como sendo
 parte de uma subestrutura maior.

O termo "porção" refere-se a um segmento ou grupo
 funcional específico de uma molécula. Porções químicas são
 15 freqüentemente entidades químicas reconhecidas embebidas ou
 anexadas a uma molécula.

Como aqui usado, o substituinte "R" que aparece
 isoladamente e sem um número de designação refere-se a um
 substituinte selecionado entre alquil, haloalquil,
 20 heteroalquil, alquênil, cicloalquil, aril, heteroaril
 (ligado por meio de um carbono do anel) e
 heterocicloalquil.

O termo "opcionalmente substituído" ou "substituído"
 significa que o grupo citado pode ser substituído com um ou
 25 mais grupos adicionais selecionados individual e
 independentemente de alquil, cicloalquil, aril, heteroaril,
 heterocicloalquil, $-\text{OH}$, alcóxi, arilóxi, alquiltio,
 ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona,
 arilsulfona, $-\text{CN}$, alquino, C_1-C_6 alquilalquino, halo, acil,
 30 aciloxi, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alquil, nitro, haloalquil, fluoralquil

e amino, incluindo grupos amino mono- e dissustituídos (por exemplo, $-NH_2$, $-NHR$, $-N(R)_2$), e os derivados protegidos destes. Apenas como exemplo, substituintes opcionais podem ser L^sR^s , em que cada L^s é selecionado independentemente de uma ligação, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $S(=O)_2NH-$, $NHS(=O)_2-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-$ ou $-(C_2-C_6 \text{ alquenil})-$; e cada R^s é selecionado independentemente entre H, $(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $(C_3-C_8 \text{ cicloalquil})$, aril, heteroaril, heterocicloalquil e $C_1-C_6 \text{ heteroalquil}$. Os grupos de proteção que podem formar derivados protegidos dos substituintes acima são encontrados em fontes como, por exemplo, Greene e Wuts, acima.

Os métodos e formulações aqui descritas incluem o uso de formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos), ou sais farmacologicamente aceitáveis de compostos que possuem a estrutura das Fórmulas (I)-(V), além de metabólitos ativos desses compostos que possuem o mesmo tipo de atividade. Em algumas situações, os compostos podem existir como tautômeros. Todos os tautômeros são incluídos dentro do escopo dos compostos aqui apresentados. Além disso, os compostos aqui descritos podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis como, por exemplo, água, etanol, e semelhantes. As formas solvatadas dos compostos aqui apresentados também são consideradas como aqui reveladas.

Os termos "kit" e "artigo manufaturado" são usados como sinônimos.

O termo "indivíduo" ou "paciente" engloba mamíferos e

não mamíferos. Exemplos de mamíferos incluem, sem limitação, qualquer membro da classe Mamífero: humanos, primatas não humanas como, por exemplo, chimpanzés e outros símios e espécies de macacos; animais de criação como, por exemplo, gado, cavalos, carneiro, cabras, suínos; animais domésticos como, por exemplo, coelhos, cães e gatos; animais de laboratório, incluindo roedores, por exemplo, ratos, camundongos e porquinhos-da-índia, e semelhantes. Exemplos de não mamíferos incluem, sem limitação, pássaros, peixes e semelhantes. Em uma modalidade dos métodos e composições aqui fornecidos, o mamífero é um ser humano.

Os termos "tratar", "que tratam" ou "tratamento", como aqui usados, incluem alívio, redução ou melhora de sintomas de uma doença ou condição, prevenção de sintomas adicionais, melhora ou prevenção das causas subjacentes de sintomas, inibição da doença ou condição, por exemplo, interrupção do desenvolvimento da doença ou condição, alívio da doença ou condição, causar a regressão da doença ou condição, alívio de uma condição causada pela doença ou condição, ou interrupção dos sintomas da doença ou condição, profilaticamente e/ou terapêuticamente.

Como aqui usado, o termo "proteína-alvo" refere-se a uma proteína ou uma porção de uma proteína capaz de ser ligada por, ou interagir com um composto aqui descrito, por exemplo, um composto de Fórmulas (I)-(V). Em certas modalidades, uma proteína-alvo é uma proteína STIM. Em certas modalidades, uma proteína-alvo é uma proteína Orai.

Como aqui usado, o termo "proteína STIM" inclui, sem limitação, STIM-1 de mamífero, por exemplo, STIM-1 humana e de roedor (por exemplo, camundongo). D-STIM de *Drosophila*

melanogaster, C-STIM de *C. elegans*, STIM de *Anopheles gambiae* e STIM-2 de mamífero, por exemplo, STIM-2 humana e de roedor (por exemplo, camundongo) (veja os parágrafos [0211] a [0270] de US 2007/0031814, além da Tabela 3 de US 2007/0031814, aqui incorporados por referência). Como aqui descrito, essas proteínas foram identificadas como envolvidas, participantes e/ou permitindo a entrada capacitiva de cálcio ou modulação deste, tamponamento do cálcio citoplasmático e/ou modulação de níveis de cálcio nos estoques de cálcio intracelular ou no movimento de cálcio no, dentro ou para fora dos estoques de cálcio intracelular (por exemplo, retículo endoplasmático).

Como aqui usado, o termo "proteína Orai" inclui Orai-1 (ID. DE SEQ. N°: 1, como descrito em WO 07/081804), Orai-2 (ID. DE SEQ. N°: 2 como descrito em WO 07/081804) ou Orai-3 (ID. DE SEQ. N°: 3 como descrito em WO 07/081804). A sequência de ácidos nucleicos de Orai-1 corresponde ao Número de acesso no GenBank NM_32790, a sequência de ácidos nucleicos Orai-2 corresponde ao Número de acesso no GenBank BC069270, e a sequência de ácidos nucleicos Orai-3 corresponde ao Número de acesso no GenBank NM_152288. Como aqui usado, o termo "Orai" refere-se a qualquer um dos genes de Orai, por exemplo, Orai-1, Orai-2, Orai-3 (veja a Tabela I de WO 07/081804). Como aqui descrito, essas proteínas foram identificadas como estando envolvidas, participantes e/ou permitindo a entrada capacitiva de cálcio ou modulação deste, tamponamento do cálcio citoplasmático e/ou modulação de níveis de cálcio nos estoques de cálcio intracelular ou no movimento de cálcio no, dentro ou para fora dos estoques de cálcio intracelular

(por exemplo, retículo endoplasmático).

O termo "fragmento" ou "derivado", quando se refere a uma proteína (por exemplo, STIM, Orai) significa proteínas ou polipeptídeos que retêm basicamente a mesma função ou
5 atividade biológica em pelo menos um ensaio que a(s) proteína(s) nativa(s). Por exemplo, os fragmentos ou derivados da proteína citada mantêm pelo menos cerca de 50% da atividade das proteínas nativas, pelo menos 75%, pelo menos cerca de 95% da atividade das proteínas nativas, como
10 determinado, por exemplo, por um ensaio de influxo de cálcio.

Como aqui usado, o termo "melhora" dos sintomas de uma doença, distúrbio ou condição em particular por administração de um composto ou composição farmacêutica em
15 particular refere-se a qualquer redução da gravidade, retardo do surgimento, redução da progressão ou encurtamento da duração, permanente ou temporário, duradouro ou transitório, que possa ser atribuído ou associado à administração do composto ou composição.

20 O termo "modular", como aqui usado, significa interagir com uma proteína-alvo, direta ou indiretamente, de modo a alterar a atividade da proteína-alvo, incluindo, apenas como exemplo, inibir a atividade do alvo, ou limitar ou reduzir a atividade do alvo.

25 Como aqui usado, o termo "modulador" refere-se a um composto que altera uma atividade de um alvo. Por exemplo, um modulador pode causar um aumento ou diminuição na magnitude de certa atividade de um alvo, comparada com a magnitude da atividade na ausência do modulador. Em certas
30 modalidades, um modulador é um inibidor, que diminui a

magnitude de uma ou mais atividades de um alvo. Em certas modalidades, um inibidor evita completamente uma ou mais atividades de um alvo.

Como aqui usado, o termo "modulação", com referência
5 ao cálcio intracelular, refere-se a qualquer alteração ou ajuste no cálcio intracelular, incluindo, sem limitação, alteração da concentração de cálcio no citoplasma e/ou organelas de armazenamento de cálcio intracelular, por exemplo, retículo endoplasmático, e alteração da cinética
10 dos fluxos de cálcio para dentro e para fora das células. Em um aspecto, a modulação refere-se a uma redução.

Como aqui usado, o termo "atividade-alvo" refere-se a uma atividade biológica capaz de ser modulada por um modulador. Algumas atividades-alvo exemplares incluem, sem
15 limitação, afinidade de ligação, transdução de sinal, atividade enzimática, crescimento tumoral, inflamação ou processos relacionados à inflamação, e melhora de um ou mais sintomas associados a uma doença ou condição.

Os termos "inibe", "que inibe" ou "inibidor" da
20 atividade do canal SOC ou da atividade do canal CRAC, como aqui usados, referem-se à inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo ou da atividade do canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio.

O termo "aceitável" com relação a uma formulação,
25 composição ou ingrediente, como aqui usado, significa que não possui nenhum efeito prejudicial persistente sobre a saúde geral do indivíduo que está sendo tratado.

O termo "farmaceuticamente aceitável", como aqui usado, refere-se a um material, por exemplo, um veículo ou
30 diluente, que não anula a atividade biológica ou as

propriedades do composto, e é relativamente atóxico, ou seja, o material pode ser administrado a um indivíduo, sem causar efeitos biológicos indesejáveis ou interagir de forma prejudicial com qualquer um dos componentes da
5 composição na qual está contido.

O termo "combinação farmacêutica", como aqui usado, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo, e inclui combinações tanto fixas quanto não fixas dos ingredientes ativos. O termo
10 "combinação fixa" significa que um ingrediente ativo, por exemplo, um composto de Fórmulas (I)-(V), e um co-agente, são, ambos, administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que um ingrediente ativo, por exemplo,
15 um composto de Fórmulas (I)-(V), e um co-agente, são administrados a um paciente como entidades separadas, simultaneamente, concomitantemente ou seqüencialmente sem limites de tempo intervenientes específicos, em que essa administração fornece níveis eficazes dos dois compostos no
20 corpo do paciente. Esse último também se aplica à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

O termo "composição farmacêutica" refere-se a uma mistura de um composto de Fórmulas (I)-(V) aqui descrito,
25 com outros componentes químicos, por exemplo, veículos, estabilizantes, diluentes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes e/ou excipientes. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo. Existem diversas metodologias de
30 administração de um composto na técnica, incluindo, sem

limitação: administração intravenosa, oral, em aerossol, parenteral, oftálmica, pulmonar e tópica.

Os termos "quantidade eficaz" ou "quantidade terapêuticamente eficaz", como aqui usados, referem-se a
5 uma quantidade suficiente de um agente ou um composto que está sendo administrado que aliviará em algum grau um ou mais dos sintomas da doença ou condição sendo tratada. O resultado por ser a redução e/ou alívio dos sinais, sintomas ou causas de uma doença, ou qualquer outra
10 alteração desejada de um sistema biológico. Por exemplo, uma "quantidade eficaz" para usos terapêuticos é a quantidade da composição que inclui um composto de Fórmulas (I)-(V) aqui descrito necessária para fornecer uma diminuição clinicamente significativa dos sintomas da
15 doença. Uma quantidade "eficaz" apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada com o uso de técnicas, por exemplo, um estudo de escalonamento de doses.

Os termos "aumentar" ou "que aumenta", como aqui usados, significam aumentar ou prolongar, tanto em termos
20 de potência quanto de duração, um efeito desejado. Dessa forma, em relação ao aumento do efeito de agentes terapêuticos, o termo "que aumenta" refere-se à habilidade para aumentar ou prolongar, tanto em termos de potência quanto de duração, o efeito de outros agentes terapêuticos
25 em um sistema. O termo "quantidade eficaz para aumentar", como aqui usado, refere-se a uma quantidade adequada para aumentar o efeito de outro agente terapêutico em um sistema desejado.

Os termos "co-administração" ou semelhantes, como aqui
30 usados, visam englobar a administração dos agentes

terapêuticos selecionados a um único paciente, e visam incluir regimes de tratamento nos quais os agentes são administrados pela mesma via de administração ou por vias de administração diferentes, ou ao mesmo tempo ou em tempos diferentes.

O termo "veículo", como aqui usado, refere-se aos compostos químicos ou agentes relativamente atóxicos que facilitam a incorporação de um composto em células ou tecidos.

10 O termo "diluente" refere-se aos compostos químicos que são usados para diluir o composto de interesse antes da liberação. Diluentes também podem ser usados para estabilizar compostos, pois podem fornecer um ambiente mais estável. Sais dissolvidos em soluções tamponadas (que
15 também podem fornecer controle ou manutenção de pH) são utilizados como diluentes na técnica, incluindo, sem limitação, uma solução salina tamponada com solução de fosfato.

Um "metabólito" de um composto aqui revelado é um
20 derivado daquele composto que é formado quando o composto é metabolizado. O termo "metabólito ativo" refere-se a um derivado biologicamente ativo de um composto que é formado quando o composto é metabolizado. O termo "metabolizado", como aqui usado, refere-se à soma dos processos (incluindo,
25 sem limitação, reações de hidrólise e reações catalisadas por enzimas) pelos quais uma substância em particular é alterada por um organismo. Dessa forma, enzimas podem produzir alterações estruturais específicas a um composto. Por exemplo, citocromo P450 catalisa diversas reações
30 oxidativas e redutivas, enquanto uridina difosfato

glicuroniltransferases catalisam a transferência de uma molécula ativada de ácido glicurônico em alcoóis aromáticos, alcoóis alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas e grupos sulfidrila livres. Informações adicionais sobre metabolismo podem ser obtidas em "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 9ª Edição, McGraw-Hill (1996). Os metabólitos dos compostos aqui revelados podem ser identificados por administração de compostos a um hospedeiro e análise de amostras de tecido do hospedeiro, ou por incubação de compostos com células hepáticas *in vitro* e análise dos compostos resultantes.

O termo "biodisponibilidade" refere-se à percentagem do peso do composto aqui revelado (por exemplo, composto de Fórmulas (I)-(V)) que é liberada na circulação geral do animal ou ser humano que está sendo estudado. A exposição total ($AUC(0-\infty)$) de um fármaco quando administrado intravenosamente é normalmente definida como 100% biodisponível (F%). O termo "biodisponibilidade oral" refere-se à extensão na qual um composto aqui revelado é absorvido na circulação geral, quando a composição farmacêutica é ingerida oralmente comparada com injeção intravenosa.

O termo "concentração plasmática" refere-se à concentração de um composto de Fórmulas (I)-(V) aqui revelado, no componente de plasma do sangue de um indivíduo. Entende-se que a concentração plasmática de compostos aqui descritos pode variar significativamente entre indivíduos, em função da variabilidade com relação ao metabolismo e/ou possíveis interações com outros agentes terapêuticos. De acordo com uma modalidade aqui revelada, a

concentração plasmática dos compostos aqui revelados pode variar de indivíduo para indivíduo. Da mesma forma, valores como, por exemplo, concentração plasmática máxima (C_{max}) ou tempo até alcançar a concentração plasmática máxima (T_{max}),
5 ou área total sob a curva de tempo da concentração plasmática ($AUC(0-\infty)$), podem variar de indivíduo para indivíduo. Em função dessa variabilidade, a quantidade necessária para constituir "uma quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto pode variar de indivíduo para
10 indivíduo.

Como aqui usado, o termo "homeostasia de cálcio" refere-se à manutenção de um equilíbrio global nos níveis e movimentos do cálcio intracelular, incluindo sinalização de cálcio, dentro de uma célula.

15 Como aqui usado, o termo "cálcio intracelular" refere-se ao cálcio localizado em uma célula sem especificação de uma localização celular em particular. Em contraste, "citossólico" ou "citoplasmático", com referência ao cálcio, refere-se ao cálcio localizado no citoplasma da célula.

20 Como aqui usado, "um efeito sobre o cálcio intracelular" é qualquer alteração de qualquer aspecto do cálcio intracelular, incluindo, sem limitação, uma alteração nos níveis do cálcio intracelular e localização e movimento de cálcio para dentro, para fora ou em uma célula
25 ou estoque ou organela de cálcio intracelular. Por exemplo, um efeito sobre o cálcio intracelular pode ser uma alteração das propriedades como, por exemplo, da cinética, sensibilidades, taxa, amplitude e características eletrofisiológicas, do fluxo ou movimento de cálcio que
30 ocorre em uma célula ou porção desta. Um efeito sobre o

cálcio intracelular pode ser uma alteração em qualquer processo de modulação do cálcio intracelular, incluindo entrada capacitiva de cálcio, tamponamento do cálcio citosólico e níveis de cálcio ou movimento de cálcio para dentro ou para fora em um estoque de cálcio intracelular. Qualquer um desses aspectos pode ser avaliado de diversas formas, incluindo, sem limitação, avaliação dos níveis de cálcio ou de outro íon (particularmente um cátion), movimento de cálcio ou de outro íon (particularmente de um cátion), flutuações nos níveis de cálcio ou de outro íon (particularmente um cátion), cinética dos fluxos de cálcio ou de outro íon (particularmente um cátion) e/ou transporte de cálcio ou de outro íon (particularmente um cátion) através de uma membrana. Uma alteração pode ser qualquer alteração que seja estatisticamente significativa. Dessa forma, por exemplo, se cálcio intracelular em uma célula de teste e em uma célula de controle difere, essa diferença pode ser uma diferença estatisticamente significativa.

Como aqui usado, o termo "envolvido em" com relação ao relacionamento entre uma proteína e um aspecto do cálcio intracelular ou da regulação do cálcio intracelular significa que, quando a expressão ou atividade da proteína em uma célula é reduzida, alterada ou eliminada, há uma redução, alteração ou eliminação concomitante ou associada de um ou mais aspectos do cálcio intracelular ou da regulação do cálcio intracelular. Essa alteração ou redução na expressão ou atividade pode ocorrer em virtude de uma alteração da expressão de um gene que codifica a proteína ou por alteração dos níveis da proteína. Uma proteína envolvida em um aspecto do cálcio intracelular como, por

exemplo, entrada capacitiva de cálcio, dessa forma, pode ser aquela que permite ou participa em um aspecto do cálcio intracelular ou da regulação do cálcio intracelular. Por exemplo, uma proteína que permite a entrada capacitiva de cálcio pode ser uma proteína STIM e/ou uma proteína Orai.

Como aqui usado, uma proteína que é um componente de um canal de cálcio é uma proteína que participa em um complexo multiproteínas que forma o canal.

Como aqui usado, o termo "basal" ou "de repouso", com referência aos níveis de cálcio citosólico, refere-se à concentração de cálcio no citoplasma de uma célula como, por exemplo, uma célula não estimulada, que não foi submetida a uma condição que resulta em movimento de cálcio para dentro ou para fora da célula ou na célula. O nível basal ou de repouso do cálcio citosólico pode ser a concentração de cálcio livre (ou seja, cálcio que não está ligado a uma substância de ligação de cálcio celular) no citoplasma de uma célula como, por exemplo, uma célula não estimulada, que não foi submetida a uma condição que resulta em movimento de cálcio para dentro ou para fora da célula.

Como aqui usado, o termo "movimento", com relação a íons, incluindo cátions, por exemplo, cálcio, refere-se ao movimento ou relocação como, por exemplo, fluxo, de íons para dentro, para fora ou em uma célula. Dessa forma, o movimento de íons pode ser, por exemplo, movimento de íons do meio extracelular em uma célula, de dentro de uma célula para o meio extracelular, de dentro de uma organela intracelular ou local de armazenamento para o citosol, do citosol para dentro de uma organela intracelular ou local

de armazenamento, de uma organela intracelular ou local de armazenamento para outra organela intracelular ou outro local de armazenamento, do meio extracelular para dentro de uma organela intracelular ou local de armazenamento, de uma
5 organela intracelular ou local de armazenamento para o meio extracelular, e de uma localização para outra dentro do citoplasma da célula.

Como aqui usado, o termo "entrada de cátion" ou "entrada de cálcio" em uma célula refere-se à entrada de
10 cátions, por exemplo, cálcio, para uma localização intracelular, por exemplo, para o citoplasma de uma célula ou no lúmen de uma organela intracelular ou de um local de armazenamento. Dessa forma, a entrada de cátion pode ser, por exemplo, o movimento de cátions no citoplasma da célula
15 do meio extracelular ou de uma organela intracelular ou local de armazenamento, ou o movimento de cátions em uma organela intracelular ou local de armazenamento do citoplasma ou meio extracelular. O movimento de cálcio para dentro do citoplasma a partir de uma organela intracelular
20 ou de um local de armazenamento também é denominado "liberação de cálcio" da organela ou local de armazenamento.

Como aqui usado, o termo "proteína que modula cálcio intracelular" refere-se a qualquer proteína celular que
25 está envolvida na regulação, controle e/ou alteração do cálcio intracelular. Por exemplo, uma proteína desse tipo pode estar envolvida na alteração ou ajuste do cálcio intracelular de diversas formas, incluindo, sem limitação, por meio da manutenção dos níveis citoplasmáticos de
30 repouso ou basais de cálcio, ou por meio do envolvimento em

uma resposta celular a um sinal que é transmitido em uma célula por meio de um mecanismo que inclui o desvio do cálcio intracelular dos estados de repouso ou basais. No contexto de uma "proteína que modula cálcio intracelular",
5 uma proteína "celular" é aquela que está associada a uma célula como, por exemplo, uma proteína citoplasmática, uma proteína associada à membrana plasmática ou uma proteína intramembrana celular. Proteínas que modulam o cálcio intracelular incluem, sem limitação, proteínas de
10 transporte de íon, proteínas de ligação de cálcio e proteínas reguladoras que regulam as proteínas de transporte de íon.

Como aqui usado, o termo "melhora" refere-se a uma melhora em uma doença ou condição ou pelo menos um alívio
15 parcial de sintomas associados a uma doença ou condição.

Como aqui usado, o termo "resposta celular" refere-se a qualquer resposta celular que resulte de movimento de íon para dentro ou para fora de uma célula ou em uma célula. A resposta celular pode estar associada a qualquer atividade
20 celular que seja dependente, pelo menos em parte, de íons como, por exemplo, cálcio. Essas atividades podem incluir, por exemplo, ativação celular, expressão gênica, endocitose, exocitose, tráfego celular e morte celular apoptótica.

25 Como aqui usado, o termo "células imunes" inclui células do sistema imunológico e células que realizam uma função ou atividade em uma resposta imune como, por exemplo, sem limitação, Células T, Células B, linfócitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos,
30 basófilos, mastócitos, células plasmáticas, leucócitos,

células de apresentação de antígeno e células natural killer.

Como aqui usado, o termo "citocina" refere-se às pequenas proteínas solúveis secretadas por células que podem alterar o comportamento ou as propriedades da célula secretora ou de outra célula. As citocinas se ligam aos receptores de citocina e desencadeiam um comportamento ou propriedade dentro da célula, por exemplo, proliferação, morte ou diferenciação celular. Citocinas exemplares incluem, sem limitação, interleucinas (por exemplo, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-1 β e IL-1 RA), fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), oncostatina M, eritropoietina, fator inibidor de leucemia (LIF), interferons, B7.1 (também conhecido como CD80), B7.2 (também conhecido como B70, CD86), Membros da família TNF (TNF- α , TNF- β , LT- β , ligante de CD40, ligante de Fas, ligante de CD27, ligante de CD30, 4-1BBL, Trail) e MIF.

O termo "Entrada capacitiva de cálcio" ou "SOCE" refere-se ao mecanismo pelo qual a liberação de íons cálcio de estoques intracelulares é coordenada com o influxo de íon através da membrana plasmática.

O termo "inibidor seletivo da atividade do canal SOC" significa que o inibidor é seletivo para canais SOC e não afeta substancialmente a atividade de outros tipos de canais de íons.

O termo "inibidor seletivo da atividade do canal CRAC" significa que o inibidor é seletivo para canais CRAC e não

afeta substancialmente a atividade de outros tipos de canais de íons e/ou outros canais SOC.

Monitoramento ou avaliação dos efeitos sobre o cálcio intracelular

5 No monitoramento ou avaliação do efeito de um composto de Fórmulas (I)-(V) sobre o cálcio intracelular em qualquer um dos métodos de avaliação/identificação aqui descritos ou reconhecidos no campo, pode ser feita uma avaliação ou medida direta ou indireta de cálcio celular (incluindo
10 cálcio citosólico e cálcio de organelas ou do compartimento intracelular) e/ou movimento de íons para dentro, para fora ou em uma célula, organela, estoque de cálcio ou porções destes (por exemplo, uma membrana). Diversos métodos são aqui descritos e/ou reconhecidos no campo para avaliação
15 dos níveis de cálcio e movimentos ou fluxo de íons. O método usado e as condições empregadas em particular podem depender de se um aspecto particular do cálcio intracelular está sendo monitorado ou avaliado. Por exemplo, como aqui descrito em algumas modalidades, reagentes e condições são
20 usados para avaliar especificamente a entrada capacitiva de cálcio, níveis de repouso de cálcio citosólico, tamponamento de cálcio e níveis de cálcio e captação ou liberação por organelas intracelulares e estoques de cálcio. O efeito de um composto de Fórmulas (I)-(V) sobre o
25 cálcio intracelular pode ser monitorado ou avaliado usando, por exemplo, uma célula, uma organela intracelular ou um compartimento de armazenamento de cálcio, uma membrana (incluindo, por exemplo, um pedaço destacado da membrana ou uma bicamada lipídica) ou um sistema de ensaio sem células
30 (por exemplo, fora da vesícula da membrana). Geralmente,

algum aspecto do cálcio intracelular é monitorado ou avaliado na presença de agente de teste e comparado com um controle, por exemplo, cálcio intracelular na ausência de agente de teste.

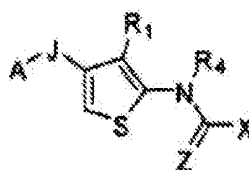
5 Métodos de Modulação do cálcio intracelular

A modulação do cálcio intracelular pode ser qualquer alteração ou ajuste no cálcio intracelular, incluindo, sem limitação, alteração da concentração de cálcio ou do nível no citoplasma e/ou organelas de armazenamento de cálcio
10 intracelular, por exemplo, retículo endoplasmático, alteração no movimento de cálcio para dentro, para fora e em uma célula ou estoque ou organela de cálcio intracelular, alteração na localização de cálcio dentro de uma célula, e alteração da cinética, ou de outras
15 propriedades, dos fluxos de cálcio para dentro, para fora e nas células. Em modalidades particulares, a modulação do cálcio intracelular pode envolver alteração ou ajuste, por exemplo, redução ou inibição, da entrada capacitiva de cálcio, tamponamento do cálcio citosólico, níveis de cálcio
20 para dentro ou para fora ou em um estoque ou organela de cálcio intracelular, e/ou níveis basais ou de repouso de cálcio citosólico. Em algumas modalidades, a modulação do cálcio intracelular pode envolver uma alteração ou ajuste do movimento de íon mediado por receptor (por exemplo,
25 cálcio), movimento de íon operado por segundo mensageiro (por exemplo, cálcio), influxo de cálcio para dentro ou efluxo para fora de uma célula, e/ou captação de íon (por exemplo, cálcio) dentro ou liberação por compartimentos intracelulares, incluindo, por exemplo, endossomos e
30 lisossomos.

Em um aspecto, os compostos aqui descritos modulam o cálcio intracelular, por exemplo, sem limitação, modulação (por exemplo, redução ou inibição) da atividade do canal SOC, por exemplo, inibição da atividade do canal CRAC (por exemplo, inibição de I_{CRAC} , inibição de SOCE) em uma célula do sistema imune (por exemplo, linfócito, leucócito, célula T, célula B), um fibroblasto (ou uma célula derivada de um fibroblasto), ou uma célula epidérmica, dérmica ou cutânea (por exemplo, um queratinócito). A etapa de modulação de uma ou mais proteínas envolvidas na modulação do cálcio intracelular (por exemplo, uma proteína STIM e/ou uma proteína Orai) pode envolver, por exemplo, redução do nível, expressão, uma atividade, função e/ou interações moleculares de uma proteína. Por exemplo, se uma célula exibe um aumento nos níveis de cálcio ou não possui regulação de um aspecto da modulação do cálcio intracelular, por exemplo, entrada capacitiva de cálcio, então a modulação pode envolver a redução do nível, da expressão, de uma atividade ou função de uma interação molecular de uma proteína, por exemplo, uma proteína STIM e/ou uma proteína Orai.

Métodos de tratamento

É aqui apresentado um método de modulação da atividade de canal de cálcio capacitivo (SOC), que compreende o contato do complexo do canal de cálcio capacitivo (SOC), ou porção deste, com um composto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

em que:

A é fenil ou benzofurano, em que fenil e benzofurano são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um R; ou A é fenil substituído com dois grupos R em átomos de carbono adjacentes, em que os dois grupos R e os átomos de carbono ao qual estão anexados formam um C₄-C₆ cicloalquil ou C₃-C₆ heterocicloalquil;

R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡CR₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

J é uma ligação, NHS(=O)₂, S(=O)₂N(R₄), -C(=O), -C(=O)NHS(=O)₂, -S(=O)₂NHC(=O), N(R₄), -N(R₄)C(=O), -CO₂, -C(=O), -OC(=O), -C(=O)N(R₄), -S, -S(=O) e -S(=O)₂, C₁-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ heteroalquilenalquino, C₃-C₆ cicloalquilenalquino ou C₂-C₆ heterocicloalquilenalquino, em que C₁-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₂-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ heteroalquilenalquino, C₃-C₆ cicloalquilenalquino e C₂-C₆ heterocicloalquilenalquino são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

R₁ é CO₂R₂ ou um bioisômero de ácido carboxílico, em que R₂ é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ haloalquil, fenil ou benzil;

Z é O, S, NH, N-CN ou CHNO₂;

X é W-L-fenil, W-L-B, B, W-L-D ou D, em que fenil, B, e D são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

W é NR_2 , O ou uma ligação;

L é metileno, etileno substituído com pelo menos um R, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinileno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquileno ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquileno, em que metileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinileno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquileno e $\text{C}_2\text{-C}_6$ são opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

B é selecionado de furano, tiofeno, pirrol, piridina, oxazol, tiazol, imidazol, tiadiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, piridazina, pirimidina, pirazina, oxadiazol, tiadiazol, triazol, indol, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, pirazolopiridina, imidazopiridina, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, indolizina, purina, furopiridina, tienopiridina, furopirrol, furofurano, tienofurano, 1,4-diidropirrolopirrol, tienopirrol, tienotiofeno, quinolina, isoquinolina, furopirazol, tienopirazol e 1,6-diidropirrolopirazol;

D é $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil ou $\text{C}_2\text{-C}_8$ heterocicloalquil;

cada R_3 é selecionado independentemente de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, fenil e benzil;

cada R_4 é selecionado independentemente de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, fenil e benzil; ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

Uma modalidade consiste em um método de modulação da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende o contato do complexo do canal de cálcio capacitivo (SOC), ou porção deste, com um composto de Fórmula (I) ou um sal,

solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o contato ocorre *in vitro*.

Outra modalidade consiste em um método de modulação da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende o contato do complexo do canal de cálcio capacitivo (SOC), ou porção deste, com um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o contato ocorre *in vivo*.

Ainda outra modalidade consiste em um método de modulação da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende o contato do complexo do canal de cálcio capacitivo (SOC), ou porção deste, com um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o composto de Fórmula (I) modula uma atividade, modula uma interação ou modula o nível ou distribuições, ou se liga ou interage com pelo menos uma porção do complexo de canal de cálcio capacitivo selecionado de moléculas da família de proteínas de interação estromal (STIM).

Uma modalidade adicional consiste em um método de modulação da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende o contato do complexo do canal de cálcio capacitivo (SOC), ou porção deste, com um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o composto de Fórmula (I) modula uma atividade, modula uma interação ou modula o nível ou distribuições, ou se liga ou interage com pelo menos uma porção de STIM-1 ou STIM-2.

Outra modalidade consiste em um método de modulação da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende o

contato do complexo do canal de cálcio capacitivo (SOC), ou porção deste, com um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que a modulação da atividade do canal de cálcio capacitivo com um composto de Fórmula (I) inibe a entrada capacitiva de cálcio (SOCE).

Ainda outra modalidade consiste em um método de modulação da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende o contato do complexo do canal de cálcio capacitivo (SOC), ou porção deste, com um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o complexo de canal de cálcio capacitivo é complexo de canal cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC).

Uma modalidade adicional consiste em um método de modulação da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende o contato do complexo do canal de cálcio capacitivo (SOC), ou porção deste, com um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que a modulação da atividade do canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) com um composto de Fórmula (I) inibe a corrente eletrofisiológica (I_{CRAC}) diretamente associada aos canais CRAC ativados.

Ainda uma modalidade adicional consiste em um método de modulação da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende o contato do complexo do canal de cálcio capacitivo (SOC), ou porção deste, com um composto de Fórmula (II) ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, (III), (IV) ou (V).

Também é aqui apresentado um método de modulação da atividade de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

Uma modalidade consiste em um método de modulação da atividade de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o composto de Fórmulas (I)-(V) modula uma atividade, modula uma interação ou modula o nível ou distribuições, ou se liga ou interage com pelo menos um componente do complexo do canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) selecionado de moléculas da família de proteínas de interação estromal (STIM).

Outra modalidade consiste em um método de modulação da atividade de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o composto de Fórmulas (I)-(V) modula uma atividade, modula uma interação ou modula o nível ou distribuições, ou se liga, ou interage com STIM-1 ou STIM-2.

Ainda outra modalidade consiste em um método de modulação da atividade de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato farmacologicamente aceitável, N-óxido, ou pró-fármaco farmacologicamente

aceitável destes, em que a modulação da atividade do canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) com um composto de Fórmulas (I)-(V) inibe a entrada capacitiva de cálcio (SOCE).

5 Uma modalidade adicional consiste em um método de modulação da atividade de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente
10 aceitável deste, em que a modulação da atividade do canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) com um composto de Fórmulas (I)-(V) inibe a corrente eletrofisiológica (I_{CRAC}) diretamente associada aos canais CRAC ativados.

15 Ainda uma modalidade adicional consiste em um método de modulação da atividade de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente
20 aceitável deste, em que o composto de Fórmulas (I)-(V) inibe SOCE com uma IC_{50} abaixo de 10 μM .

Outra modalidade consiste em um método de modulação da atividade de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) em um mamífero que compreende a administração
25 de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o composto de Fórmulas (I)-(V) inibe a corrente eletrofisiológica (I_{CRAC}) diretamente associada aos canais CRAC ativados em uma concentração abaixo de 10 μM .

30 Um aspecto consiste em um método de tratamento de uma

doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal, solvato, N-óxido ou
5 pró-fármaco farmacêuticamente aceitável deste.

Uma modalidade consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um
10 composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável deste, em que o composto de Fórmulas (I)-(V) modula a atividade, modula uma interação ou se liga ou interage com uma proteína STIM-1 de mamífero, ou uma proteína STIM-2 de mamífero.

15 Um aspecto consiste em um método para o tratamento de uma doença autoimune, uma doença ou condição heteroimune, ou doença inflamatória em um mamífero, que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmula (I) ou (II) ou sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco
20 farmacêuticamente aceitável deste.

Em uma modalidade, a doença autoimune é doença inflamatória do intestino, artrite reumatóide, miastenia grave, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren, diabetes tipo I, lúpus eritematoso, psoríase, osteoartrite,
25 esclerodermia e anemia hemolítica autoimune.

Em outra modalidade, a doença ou condição heteroimune é doença enxerto versus hospedeiro, rejeição de enxerto, dermatite atópica, conjuntivite alérgica, rejeição a transplante de órgão, transplante alogênico ou xenogênico e
30 rinite alérgica.

Em uma modalidade adicional, a doença inflamatória é uveíte, vasculite, vaginite, asma, doença muscular inflamatória, dermatite, cistite intersticial, dermatomiosite, hepatite e hepatite crônica recidivante.

5 Outro aspecto consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmulas (I)-(V) ou um sal, solvato, N-óxido ou
10 pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

Em uma modalidade, a doença, distúrbio ou condição no mamífero é selecionada de glomerulonefrite, doenças ou distúrbios hepáticos, doenças ou distúrbios renais, doença pulmonar obstrutiva crônica, osteoporose, eczema, fibrose
15 pulmonar, tireoidite, fibrose cística e cirrose biliar primária.

Ainda outra modalidade consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do
20 canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmula (I), ou sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que a doença, distúrbio ou condição é artrite reumatóide.

25 Uma modalidade adicional consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal,
30 solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável

deste em que a doença, distúrbio ou condição é psoríase.

Uma modalidade consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal solvato farmacologicamente aceitável, N-óxido ou pró-fármaco deste, em que a doença, distúrbio ou condição é uma doença inflamatória do intestino.

10 Em uma modalidade adicional, a doença inflamatória do intestino é colite ulcerativa.

Uma modalidade adicional consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que a doença, distúrbio ou condição é rejeição a transplante de órgão.

20 Uma modalidade adicional consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que a doença, distúrbio ou condição é esclerose múltipla.

Ainda uma modalidade adicional consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do

30

canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, que ainda compreende a administração ao mamífero de um segundo agente terapêutico.

Outra modalidade consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o segundo agente terapêutico é selecionado de imunossuppressores, glicocorticóides, fármacos antiinflamatórios não esteróides, inibidores específicos da Cox-2, leflunomida, tioglicose de ouro, tiomalato de ouro, aurofina, sulfasalazina, hidroxiclороquinina, minociclina, agentes anti-TNF- α , abatacept, anakinra, interferon- β , interferon- γ , interleucina-2, vacinas para alergia, anti-histamínicos, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina e anticolinérgicos.

Ainda outra modalidade consiste em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo que compreende a administração ao mamífero de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o segundo agente terapêutico é selecionado de tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato, ou FTY720, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona,

metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona, aspirina, ácido salicílico, ácido gentísico, salicilato de magnésio de colina, salicilato de colina, salicilato de magnésio de colina, salicilato de colina, salicilato de magnésio, salicilato de sódio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, fluorbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, nabutona, cetolorac, ceterolac trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetin, meclofenamato, meclofenamato sódico, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745,337 e NS398, leflunomida, tioglicose de ouro, tiomalato de ouro, aurofina, sulfasalazina, hidroxiclороquinina, minociclina, infliximab, etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, interferon- β , interferon- γ , interleucina-2, vacinas para alergia, anti-histamínicos, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina e anticolinérgicos.

Também é aqui descrito um método de inibição da ativação da entrada capacitiva de cálcio (SOCE) de fator nuclear de células T ativadas (NFAT) em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

Uma modalidade consiste em um método de inibição da ativação da entrada capacitiva de cálcio (SOCE) de fator nuclear de células T ativadas (NFAT) em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-

(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o composto de Fórmulas (I)-(V) modula uma interação, ou modula o nível, ou distribuições, ou se liga, ou interage com uma proteína STIM-1 de mamífero, ou uma proteína STIM-2 de mamífero.

Outro aspecto consiste em um método de diminuição da liberação de citocina por inibição da ativação da entrada capacitiva de cálcio de NFAT em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

Outra modalidade consiste em um método de diminuição da liberação de citocina por inibição da ativação da entrada capacitiva de cálcio de NFAT em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que o composto de Fórmulas (I)-(V) modula uma interação, ou modula o nível, ou distribuições, ou se liga, ou interage com uma proteína STIM-1 de mamífero ou uma proteína STIM-2 de mamífero.

Ainda outra modalidade consiste em um método de diminuição da liberação de citocina por inibição da ativação da entrada capacitiva de cálcio de NFAT em um mamífero que compreende a administração de um composto de Fórmulas (I)-(V), ou de um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, em que a citocina é selecionada de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-1 β , IL-1 RA, fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), fator de estimulação

de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), oncostatina M, eritropoietina, fator inibidor de leucemia (LIF), interferons, interferon gama (γ -IFN), B7.1 (CD80), B7.2 (B70, CD86), TNF- α , TNF- β , LT- β , ligante de CD40, ligante de Fas, ligante de CD27, ligante de CD30, 4-1 BBL, Trail e fator inibidor de migração (MU).

Em um aspecto, é aqui fornecida uma composição farmacêutica, que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui fornecido, e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em um aspecto adicional, são fornecidas composições que ainda incluem um segundo ingrediente farmaceuticamente ativo.

Em certas modalidades, é aqui fornecida uma composição farmacêutica que contém: i) um veículo, diluente e/ou excipiente fisiologicamente aceitável; e ii) um ou mais compostos aqui descritos.

Em qualquer um dos aspectos mencionados anteriormente, estão modalidades adicionais que incluem administrações únicas da quantidade eficaz dos compostos aqui revelados, incluindo modalidades adicionais, nas quais: (i) o composto de Fórmulas (I)-(V) é administrado uma vez; (ii) o composto de Fórmulas (I)-(V) é administrado ao mamífero várias vezes ao longo de um dia; (iii) continuamente; ou (iv) continuamente.

Em qualquer um dos aspectos mencionados anteriormente, estão modalidades adicionais que incluem administrações múltiplas da quantidade eficaz do composto de Fórmulas (I)-(V), incluindo modalidades adicionais nas quais (i) o composto de Fórmulas (I)-(V) é administrado em uma única dose; (ii) o tempo entre administrações múltiplas é a cada

6 horas; (iii) o composto de Fórmulas (I)-(V) é administrado ao mamífero a cada 8 horas. Em modalidades adicionais ou alternativas, o método compreende uma fêria do fármaco, em que a administração do composto de Fórmulas (I)-(V) é temporariamente suspensa ou a dose do composto de Fórmulas (I)-(V) que está sendo administrado é temporariamente reduzida; ao final da fêria do fármaco, a dosagem do composto de Fórmulas (I)-(V) é reiniciada. A duração da fêria do fármaco pode variar de 2 dias a 1 ano.

10 Em um aspecto, os compostos aqui descritos são administrados a um ser humano. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos são administrados oralmente.

Exemplos de composições farmacêuticas e métodos de administração

15 As composições farmacêuticas podem ser formuladas de forma convencional com o uso de um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis, incluindo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação adequada é dependente da via de administração escolhida. Detalhes adicionais sobre excipientes adequados para composições farmacêuticas aqui descritas podem ser encontrados, por exemplo, em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19ª Edição (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. e Lachman, L., Eds., "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Decker, Nova York, N.Y., 1980; e "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7ª Edição

(Lippincott Williams & Wilkins] 999), aqui incorporados por referência quanto a esta revelação.

Uma composição farmacêutica, como aqui usada, refere-se a uma mistura de um composto de Fórmulas (I)-(V) aqui descrito, com outros componentes químicos, por exemplo, veículos, estabilizantes, diluentes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes e/ou excipientes. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo. Na prática dos métodos de tratamento ou uso aqui fornecidos, quantidades terapeuticamente eficazes de compostos aqui descritos são administradas em uma composição farmacêutica a um mamífero que possui uma doença, distúrbio ou condição a ser tratada. Em algumas modalidades, o mamífero é um ser humano. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode variar amplamente, dependendo da gravidade da doença, da idade e da saúde relativa do indivíduo, a potência do composto usado e de outros fatores. Os compostos de Fórmulas (I)-(V) podem ser usados isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos como componentes de misturas (como em terapia combinada).

As formulações farmacêuticas aqui descritas podem ser administradas a um indivíduo por diversas vias de administração, incluindo, sem limitação, as vias de administração oral, parenteral (por exemplo, intravenosa, subcutânea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, retal ou transdérmica. Além disso, as composições farmacêuticas aqui descritas, que incluem um composto de Fórmulas (I)-(V) aqui descrito, podem ser formuladas em qualquer forma de dosagem adequada, incluindo, sem

limitação, dispersões orais aquosas, líquidos, géis, xaropes, elixires, caldos, suspensões, aerossóis, formulações de liberação controlada, formulações de dissolução rápida, formulações efervescentes, formulações liofilizadas, comprimidos, pós, pílulas, drágeas, cápsulas, formulações de liberação retardada, formulações de liberação estendida, formulações de liberação pulsátil, formulações multiparticuladas e formulações mistas de liberação imediata e de liberação controlada.

10 Pode-se administrar os compostos e/ou composições de uma forma local em vez de sistêmica, por exemplo, por meio de injeção do composto diretamente em um órgão ou tecido, freqüentemente em uma preparação de depósito ou formulação de liberação sustentada. Essas formulações de longa ação
15 podem ser administradas por implantação (por exemplo, subcutaneamente ou por via intramuscular) ou por injeção intramuscular. Além disso, pode-se administrar o fármaco em um sistema de liberação direcionada de fármacos, por exemplo, em um lipossomo revestido com anticorpo órgão-específico. Os lipossomos serão direcionados e recolhidos
20 seletivamente pelo órgão. Além disso, o fármaco pode ser fornecido na forma de uma formulação de liberação rápida, na forma de uma formulação de liberação estendida, ou na forma de uma formulação de liberação intermediária.

25 Composições farmacêuticas que incluem um composto aqui descrito podem ser fabricadas de forma convencional, como, apenas como exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, produção de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, captura ou
30 compressão.

As composições farmacêuticas incluirão pelo menos um composto de Fórmulas (I)-(V) aqui descrito, como um ingrediente ativo em forma de ácido livre ou base livre, ou em forma de um sal farmacêuticamente aceitável. Além disso, os métodos e composições farmacêuticas aqui descritas incluem o uso de formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos), bem como metabólitos ativos desses compostos que possuem o mesmo tipo de atividade. Em algumas situações, os compostos podem existir como tautômeros. Todos os tautômeros são incluídos dentro do escopo dos compostos aqui apresentados. Adicionalmente, os compostos aqui descritos podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas com solventes farmacêuticamente aceitáveis como, por exemplo, água, etanol, e semelhantes. As formas solvatadas dos compostos aqui apresentados também são consideradas como aqui reveladas.

Em certas modalidades, as composições aqui fornecidas também podem incluir um ou mais conservantes para inibir atividade microbiana. Conservantes adequados incluem compostos de amônio quaternário como, por exemplo, cloreto de benzalcônio, brometo de cetiltrimetilamônio e cloreto de cetilpiridínio.

Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas por mistura de um ou mais excipientes sólidos com um ou mais dos compostos aqui descritos (por exemplo, compostos de Fórmulas (I)-(V)), opcionalmente trituração da mistura resultante, e processamento da mistura de grânulos, após adição de auxiliares adequados, se desejado, para a obtenção de comprimidos, pílulas ou cápsulas. Excipientes adequados incluem, por exemplo, enchimentos como, por

exemplo, açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; preparações de celulose como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulose, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica; ou outros, tais como: polivinilpirrolidona (PVP ou povidona) ou fosfato de cálcio. Se desejado, podem ser adicionados agentes desintegrantes, por exemplo, a croscarmelose sódica, 10 entrecruzada, polivinilpirrolidona, ágar ou ácido algínico ou um sal deste como, por exemplo, alginato de sódio.

Núcleos de drágeas são fornecidos com revestimentos adequados. Para essa finalidade, podem ser usadas soluções concentradas de açúcar, que podem opcionalmente conter goma 15 arábica, talco, polivinilpirrolidona, carbopol gel, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos ou misturas solventes adequadas. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de comprimidos ou drágeas para identificação 20 ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

Preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas push-fit feitas de gelatina, bem como cápsulas macias, lacradas, feitas de gelatina e um 25 plastificante, por exemplo, glicerol ou sorbitol. As cápsulas push-fit podem conter os ingredientes ativos misturados com enchimento como, por exemplo, lactose, aglutinantes como, por exemplo, amidos, e/ou lubrificantes como, por exemplo, talco ou estearato de magnésio e, 30 opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas macias, os

Compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados como, por exemplo, óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, podem ser adicionados estabilizantes.

5 Em algumas modalidades, as formas de dosagem sólida aqui reveladas podem estar na forma de um comprimido (incluindo um comprimido de suspensão, um comprimido de dissolução rápida, um comprimido mastigável, um comprimido de desintegração rápida, um comprimido efervescente ou uma
10 cápsula), uma pílula, um pó (incluindo um pó compactado estéril, um pó dispensável ou um pó efervescente), uma cápsula (incluindo cápsulas macias ou rígidas, por exemplo, cápsulas feitas de gelatina derivada de animais ou HPMC derivada de planta, ou "cápsulas salpicadas"), dispersão
15 sólida, solução sólida, forma de dosagem bioerosível, formulações de liberação controlada, formas de dosagem de liberação pulsátil, formas de dosagem multiparticuladas, péletes, grânulos ou um aerossol. Em outras modalidades, a formulação farmacêutica está na forma de um pó. Ainda em
20 outras modalidades, a formulação farmacêutica está na forma de um comprimido, incluindo, sem limitação, um comprimido de dissolução rápida. Adicionalmente, as formulações farmacêuticas dos compostos aqui descritos podem ser administradas como uma cápsula única ou em forma de dosagem
25 de múltiplas cápsulas. Em algumas modalidades, a formulação farmacêutica é administrada em duas, ou três, ou quatro, cápsulas ou comprimidos.

 Em algumas modalidades, formas de dosagem sólida, por exemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes e cápsulas,
30 são preparadas por mistura de partículas de um composto de

Fórmulas (I)-(V) aqui descrito, com um ou mais excipientes farmacêuticos para formar uma composição de mistura a granel. Quando se diz que essas composições de mistura a granel são homogêneas, isso significa que as partículas do composto de Fórmulas (I)-(V) aqui descrito estão dispersas igualmente por toda a composição, de tal modo que a composição pode ser subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes, por exemplo, comprimidos, pílulas e cápsulas. As dosagens unitárias individuais também podem incluir revestimentos de película, que se desintegram mediante ingestão oral ou mediante contato com diluente. Essas formulações podem ser fabricadas por técnicas farmacológicas convencionais.

As formas de dosagem sólida farmacêuticas aqui descritas podem incluir um composto de Fórmulas (I)-(V) aqui descrito, e um ou mais aditivos farmacêuticamente aceitáveis como, por exemplo, um veículo compatível, aglutinante, agente de enchimento, agente de suspensão, agente flavorizante, agente adoçante, agente desintegrante, agente dispersante, tensoativo, lubrificante, corante, diluente, solubilizante, agente umidificante, plastificante, estabilizante, intensificador de penetração, agente umidificante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, ou uma ou mais combinações destes. Ainda em outros aspectos, com a utilização de procedimentos de revestimento padronizados, tais como aqueles descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edição (2000), um revestimento de película é fornecido em torno da formulação do composto aqui descrito. Em uma modalidade, algumas ou todas as partículas do composto aqui descrito

são revestidas. Em outra modalidade, algumas ou todas as partículas do composto aqui descrito são microencapsuladas. Ainda em outra modalidade, as partículas do composto aqui descrito não são microencapsuladas e não são revestidas.

5 Veículos adequados para uso nas formas de dosagem sólida aqui descritas incluem, sem limitação, acácia, gelatina, dióxido de silício coloidal, glicerofosfato de cálcio, lactato de cálcio, maltodextrina, glicerina, magnésio silicato, caseinato de sódio, lecitina de soja,
10 cloreto de sódio, fosfato tricálcico, fosfato dipotássico, estearoil lactilato de sódio, carragenana, monoglicerídeo, diglicerídeo, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulose, sacarose, celulose
15 microcristalina, lactose, manitol, e semelhantes.

 Agentes de enchimento adequados para uso nas formas de dosagem sólida aqui descritas incluem, sem limitação, lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, sulfato de cálcio, celulose
20 microcristalina, pó de celulose, dextrose, dextratos, dextrana, amidos, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), sacarose, xilitol,
25 lactitol, manitol, sorbitol, cloreto de sódio, polietileno glicol, e semelhantes.

 A fim de liberar o composto de Fórmulas (I)-(V) a partir de uma matriz de forma de dosagem sólida tão eficientemente quanto possível, freqüentemente são usados
30 desintegrantes na formulação, especialmente quando as

formas de dosagem são comprimidas com aglutinante. Desintegrantes ajudam a romper a matriz da forma de dosagem por edema ou ação capilar quando a umidade é absorvida na forma de dosagem. Desintegrantes adequados para uso nas
5 formas de dosagem sólida aqui descritas incluem, sem limitação, amido natural como, por exemplo, amido de milho ou amido de batata, um amido pré-gelatinizado como, por exemplo, National 1551 ou Amijel®, ou amidoglicolato de sódio como, por exemplo, Promogel® ou Explotab®, uma
10 celulose como, por exemplo, um produto de madeira, metilcelulose cristalina, por exemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® e Solka-Floc®, metilcelulose, croscarmelose, ou uma celulose entrecruzada, por exemplo,
15 carboximetilcelulose sódica entrecruzada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulose entrecruzada ou croscarmelose entrecruzada, um amido entrecruzado como, por exemplo, amidoglicolato de sódio, um polímero entrecruzado como, por exemplo, crospovidona, uma polivinilpirrolidona
20 entrecruzada, alginato como, por exemplo, ácido algínico ou um sal de ácido algínico como, por exemplo, alginato de sódio, uma argila como, por exemplo, Veegum® HV (sílicato de magnésio alumínio), uma goma como, por exemplo, ágar, guar, alfarroba, Karaya, pectina ou tragacanto,
25 amidoglicolato de sódio, bentonita, uma esponja natural, um tensoativo, uma resina como, por exemplo, uma resina de troca catiônica, polpa cítrica, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de sódio em combinação amido, e semelhantes.

Aglutinantes dão coesão às formulações de forma de
30 dosagem oral sólida: para a formulação de cápsulas

preenchidas com pó, eles ajudam na formação de plugues que podem ser preenchidos em cápsulas com casca macia ou rígida e, para formulação em comprimidos, eles asseguram que o comprimido permaneça intacto após compressão e ajudam a

5 assegurar uma uniformidade da mistura antes de uma etapa de compressão ou preenchimento. Materiais adequados para uso como aglutinantes nas formas de dosagem sólida aqui descritas incluem, sem limitação, carboximetilcelulose, metilcelulose (por exemplo, Methocel®),

10 hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, Hipromelose USP Pharmacat-603, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulose (Aqoate HS-LF e HS), hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose (por exemplo, Klucel®), etilcelulose (por exemplo, Ethocel®) e celulose

15 microcristalina (por exemplo, Avicel®), dextrose microcristalina, amilose, silicato de magnésio alumínio, ácidos de polissacarídeo, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinila, crospovidona, povidona, amido, amido pré-gelatinizado, tragacanto,

20 dextrina, um açúcar, por exemplo, sacarose (por exemplo, Dipac®), glicose, dextrose, melaços, manitol, sorbitol, xilitol (por exemplo, Xylitab®), lactose, uma goma natural ou sintética, por exemplo, acácia, tragacanto, goma ghatti, mucilagem de cascas de isapol, amido, polivinilpirrolidona

25 (por exemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10, e Povidone® K-12), arabinogalactana de lariço, Veegum®, polietileno glicol, ceras, alginato de sódio, e semelhantes.

Em geral, são usados níveis de aglutinante de 20-70%

30 em formulações de cápsula de gelatina preenchidas com pó. O

nível de utilização de aglutinante em formulações de comprimido varia dependendo de se é utilizada compressão direta, granulação úmida, compactação com cilindro, ou o uso de outros excipientes como, por exemplo, enchimentos, que por si próprios podem atuar como aglutinante moderado. Em algumas modalidades, os formuladores determinam o nível de aglutinante para as formulações, mas um nível de uso de aglutinante de até 70% em formulações de comprimido é comum.

10 Lubrificantes ou glidantes adequados para uso nas formas de dosagem sólida aqui descritas incluem, sem limitação, ácido esteárico, hidróxido de cálcio, talco, amido de milho, estearil fumarato de sódio, sais de metal alcalino e alcalino terroso, por exemplo, alumínio, cálcio, magnésio, zinco, ácido esteárico, estearatos de sódio, 15 estearato de magnésio, estearato de zinco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina, um polietileno glicol ou um metoxipolietileno glicol como, por exemplo, Carbowax™, 20 PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propileno glicol, oleato de sódio, gliceril beenato, gliceril palmitoestearato, gliceril benzoato, magnésio ou lauril sulfato de sódio, e semelhantes.

 Diluentes adequados para uso nas formas de dosagem 25 sólida aqui descritas incluem, sem limitação, açúcares (incluindo lactose, sacarose, e dextrose), polissacarídeos (incluindo dextratos e maltodextrina), polióis (incluindo manitol, xilitol e sorbitol), ciclodextrinas, e semelhantes.

30 Agentes umidificantes adequados para uso nas formas de

dosagem sólida aqui descritas incluem, por exemplo, ácido oléico, monoestearato de glicerila, monooleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietileno sorbitano, monolaurato de polioxietileno sorbitano, compostos de amônio quaternário (por exemplo, Polyquat 10®), oleato de sódio, lauril sulfato de sódio, estearato de magnésio, docusato de sódio, triacetina, vitamina E TPGS, e semelhantes.

10 Tensoativos adequados para uso nas formas de dosagem sólida aqui descritas incluem, por exemplo, lauril sulfato de sódio, monooleato de sorbitano, monooleato de polioxietileno sorbitano, polissorbatos, poloxâmeros, sais biliares, monoestearato de glicerila, copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno, por exemplo, Pluronic® (BASF), e semelhantes.

Agentes de suspensão adequados para uso nas formas de dosagem sólida aqui descritas incluem, sem limitação, polivinilpirrolidona, por exemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 ou polivinilpirrolidona K30, polietileno glicol, por exemplo, o polietileno glicol pode ter um peso molecular de cerca de 300 até cerca de 6.000, ou cerca de 3.350 até cerca de 4.000, ou cerca de 5.400 até cerca de 7.000, copolímero de 25 vinil pirrolidona/acetato de vinila (S630), carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, políssorbato-80, hidroxietilcelulose, alginato de sódio, gomas como, por exemplo, goma tragacanto e goma acácia, goma guar, 30 xantanas, incluindo goma xantana, açúcares, celulósicos

como, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, polissorbato-80, alginato de sódio, monolaurato de sorbitano polietoxilado, monolaurato de sorbitano polietoxilado, povidona, e semelhantes.

Antioxidantes adequados para uso nas formas de dosagem sólida aqui descritas incluem, por exemplo, por exemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sódio e tocoferol.

Há uma superposição considerável entre aditivos usados nas formas de dosagem sólida aqui descritas. Dessa forma, os aditivos listados acima devem ser considerados como meramente exemplares, e não limitantes, dos tipos de aditivos que podem ser incluídos em formas de dosagem sólida das composições farmacêuticas aqui descritas.

Em outras modalidades, uma ou mais camadas da formulação farmacêutica são plastificadas. Ilustrativamente, um plastificante é geralmente um sólido ou líquido com ponto de ebulição elevado. Plastificantes adequados podem ser adicionados de cerca de 0,01% até cerca de 50% por peso (p/p) da composição de revestimento. Plastificantes incluem, sem limitação, ftalato de dietila, ésteres de citrato, polietileno glicol, glicerol, glicerídeos acetilados, triacetina, polipropileno glicol, polietileno glicol, trietil citrato, sebacato de dibutila, ácido esteárico, estearol, estearato e óleo de rícino.

Comprimidos compactados são formas de dosagem sólida preparadas por compactação da mistura a granel das formulações descritas acima. Em várias modalidades,

comprimidos compactados que são projetados para se dissolver na boca incluirão um ou mais agentes flavorizantes. Em outras modalidades, os comprimidos compactados incluirão uma película que circunda o comprimido compactado final. Em algumas modalidades, o revestimento de película pode permitir a liberação retardada dos compostos de Fórmulas (I)-(V) aqui descritos da formulação. Em outras modalidades, o revestimento de película ajuda na aceitação do paciente (por exemplo, revestimentos Opadry® ou revestimento de açúcar). Revestimentos de película que incluem Opadry® tipicamente variam de cerca de 1% até cerca de 3% do peso do comprimido. Em outras modalidades, os comprimidos compactados incluem um ou mais excipientes.

Uma cápsula pode ser preparada, por exemplo, por colocação da mistura a granel da formulação do composto descrita acima, dentro de uma cápsula. Em algumas modalidades, as formulações (suspensões e soluções não aquosas) são colocadas em uma cápsula de gelatina macia. Em outras modalidades, as formulações são colocadas em cápsulas de gelatina padronizadas ou em cápsulas não gelatina, por exemplo, cápsulas que compreendem HPMC. Em outras modalidades, a formulação é colocada em uma cápsula salpicada, em que a cápsula pode ser deglutida inteira ou pode ser aberta e o seu conteúdo salpicado nos alimentos, antes da ingestão. Em algumas modalidades, a dose terapêutica é dividida em múltiplas (por exemplo, duas, três ou quatro) cápsulas. Em algumas modalidades, toda a dose da formulação é liberada em forma de uma cápsula.

Em várias modalidades, as partículas do composto de

Fórmulas (I)-(V) aqui descrito e um ou mais excipientes são misturadas secas e compactadas em uma massa, por exemplo, um comprimido, que possui uma dureza suficiente para fornecer uma composição farmacêutica que substancialmente se desintegra em menos que cerca de 30 minutos, menos que cerca de 35 minutos, menos que cerca de 40 minutos, menos que cerca de 45 minutos, menos que cerca de 50 minutos, menos que cerca de 55 minutos, ou menos que cerca de 60 minutos, após administração oral, liberando, dessa forma, a formulação no fluido gastrintestinal.

Em outro aspecto, as formas de dosagem podem incluir formulações microencapsuladas. Em algumas modalidades, um ou mais outros materiais compatíveis estão presentes no material de microencapsulação. Materiais exemplares incluem, sem limitação, modificadores do pH, facilitadores da erosão, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes flavorizantes e materiais de transporte como, por exemplo, aglutinantes, agentes de suspensão, agentes de desintegração, agentes de enchimento, tensoativos, solubilizantes, estabilizantes, lubrificantes, agentes umidificantes e diluentes.

Materiais úteis para a microencapsulação aqui descrita incluem materiais compatíveis com os compostos aqui descritos, que isolam suficientemente o composto de outros excipientes não compatíveis. Materiais compatíveis com os compostos aqui descritos são aqueles que retardam a liberação dos compostos de Fórmulas (I)-(V) *in vivo*.

Materiais de microencapsulação exemplares úteis para retardo da liberação das formulações que incluem compostos aqui descritos incluem, sem limitação, éteres de

hidroxipropil celulose (HPC) como, por exemplo, Klucel® ou Nisso HPC, éteres inferiores de hidroxipropil celulose substituída (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) como, por exemplo, Seppifilm-LC, Pharmacoat®,
5 Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 e Benecel MP843, polímeros de metilcelulose como, por exemplo, Methocel®-A, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulose Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) e Metolose®, etilceluloses (EC) e misturas destas, por
10 exemplo, E461, Ethocel®, Aqualong-EC, Surelease, álcool polivinílico (PVA), por exemplo, Opadry AMB, hidroxietilceluloses, por exemplo, Natrosol®, carboximetilceluloses e sais de carboximetilceluloses (CMC), por exemplo, Aqualong-CMC, álcool polivinílico e
15 copolímeros de polietileno glicol, por exemplo, Kollicoat IR®, monoglicerídeos (Myverol), triglicerídeos (KLX), polietileno glicóis, amido modificado de alimentos, polímeros acrílicos e misturas de polímeros acrílicos com éteres de celulose como, por exemplo, Eudragit® EPO,
20 Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D, Eudragit L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D e Eudragit® NE 40D, ftalato acetato de celulose, Sepifilms como, por exemplo, misturas de HPMC e ácido esteárico,
25 ciclodextrinas, e misturas desses materiais.

Ainda em outras modalidades, plastificantes como, por exemplo, polietileno glicóis, por exemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 e PEG 800, ácido esteárico, propileno glicol, ácido oléico e triacetina são
30 incorporados no material de microencapsulação. Em outras

modalidades, o material de microencapsulação útil para retardar a liberação das composições farmacêuticas é da USP ou da "National Formulary" (NF). Ainda em outras modalidades, o material de microencapsulação é Klucel.

5 Ainda em outras modalidades, o material de microencapsulação é methocel.

Os compostos microencapsulados aqui descritos podem ser formulados por métodos que incluem, por exemplo, processos de atomização, processos de solvente *spinning*
10 *disk*, processos de fusão a quente, métodos de resfriamento por vaporização, leito fluidificado, deposição eletrostática, extrusão por centrifugação, separação de suspensão rotacional, polimerização em interface líquido-gás ou sólido-gás, extrusão por pressão ou banho de
15 extração de solvente por pulverização. Além destas, várias técnicas químicas, por exemplo, coacervação complexa, evaporação de solvente, incompatibilidade polímero-polímero, polimerização interfacial em meios líquidos, polimerização *in situ*, secagem em líquidos e dessolvatação
20 em meios líquidos, também poderiam ser usadas. Além disso, outros métodos, tais como compactação com cilindro, extrusão/esferonização, coacervação ou revestimento de nanopartícula, também podem ser usados.

Ainda em outras modalidades, pós efervescentes também
25 são preparados de acordo com a presente revelação. Sais efervescentes foram usados para dispersar remédios em água para administração oral. Sais efervescentes são grânulos ou pós não refinados que contêm um agente medicinal em uma mistura seca, normalmente compostos por bicarbonato de
30 sódio, ácido cítrico e/ou ácido tartárico. Quando esses

sais são adicionados à água, os ácidos e a base reagem para liberar gás de dióxido de carbono, causando, dessa forma, "efervescência". Exemplos de sais efervescentes incluem, por exemplo, os seguintes ingredientes: bicarbonato de sódio ou uma mistura de bicarbonato de sódio e carbonato de sódio, ácido cítrico e/ou ácido tartárico. Qualquer combinação ácido-base que resulte na liberação de dióxido de carbono pode ser usada no lugar da combinação de bicarbonato de sódio e ácidos cítrico e tartárico, desde que os ingredientes sejam adequados ao uso farmacêutico e resultem em um pH de cerca de 6,0 ou mais.

Em outras modalidades, as formulações aqui descritas, que incluem um composto aqui descrito, são dispersões sólidas. Métodos de produção dessas dispersões sólidas incluem, sem limitação, por exemplo, as Patentes U.S. Nºs 4.343.789, 5.340.591, 5.456.923, 5.700.485, 5.723.269 e Publicação de Patente U.S. Nº 2004/0013734. Ainda em outras modalidades, as formulações aqui descritas são soluções sólidas. As soluções sólidas incorporam uma substância junto com o agente ativo e outros excipientes, de tal forma que o aquecimento da mistura resulte em dissolução do fármaco, e a composição resultante é então resfriada para fornecer uma mistura sólida que pode ser posteriormente formulada ou adicionada diretamente a uma cápsula ou compactada em um comprimido. Métodos de produção dessas soluções sólidas incluem, sem limitação, por exemplo, as Patentes U.S. Nºs 4.151.273, 5.281.420 e 6.083.518.

As formas farmacêuticas de dosagem oral sólida que incluem formulações aqui descritas, que incluem compostos aqui descritos, podem ainda ser formuladas para fornecer

uma liberação controlada do composto de Fórmulas (I)-(V). Liberação controlada refere-se à liberação dos compostos aqui descritos a partir de uma forma de dosagem na qual estão incorporados de acordo com um perfil desejado ao longo de um período de tempo prolongado. Perfis de liberação controlada incluem, por exemplo, perfis de liberação sustentada, liberação prolongada, liberação pulsátil e liberação retardada. Em contraste com composições de liberação imediata, composições de liberação controlada permitem a liberação de um agente a um indivíduo ao longo de um período de tempo estendido de acordo com um perfil predeterminado. Essas taxas de liberação podem fornecer níveis terapeuticamente eficazes de agente por um período de tempo prolongado e, dessa forma, fornecer um período mais longo de resposta farmacológica, minimizando, ao mesmo tempo, os efeitos colaterais, quando comparadas com formas de dosagem de liberação rápida convencionais. Esses períodos mais longos de resposta fornecem muitos benefícios inerentes que não são obtidos com as preparações de liberação imediata, de curta ação, correspondentes.

Em algumas modalidades, as formas de dosagem sólida aqui descritas podem ser formuladas como formas de dosagem oral de liberação retardada com revestimento entérico, ou seja, uma forma de dosagem oral de uma composição farmacêutica, como aqui descrito, que utiliza um revestimento entérico para afetar a liberação no intestino delgado do trato gastrointestinal. A forma de dosagem com revestimento entérico pode ser um comprimido/molde compactado ou moldado ou extruído (revestido ou não revestido) contendo grânulos, pó, péletes, glóbulos ou

partículas do ingrediente ativo e/ou de outros componentes da composição, os quais eles próprios são revestidos ou não revestidos. A forma de dosagem oral com revestimento entérico também pode ser uma cápsula (revestida ou não
5 revestida) contendo pêletes, glóbulos ou grânulos do veículo ou da composição sólida, os quais eles próprios são revestidos ou não revestidos.

O termo "liberação retardada", como aqui usado, refere-se à liberação de modo que a liberação possa ser
10 obtida em alguma localização geralmente previsível no trato gastrointestinal mais distal àquela que teria sido obtida caso não houvesse alterações de liberação retardada. Em algumas modalidades, o método para retardo da liberação consiste em um revestimento. Quaisquer revestimentos devem
15 ser aplicados em uma espessura suficiente, de tal forma que todo o revestimento não se dissolva nos fluidos gastrintestinais em pH abaixo de cerca de 5, mas que não se dissolva em pH em torno de 5 ou mais. Revestimentos podem ser feitos de:

20 Polímeros acrílicos. O desempenho de polímeros acrílicos (primariamente sua solubilidade em fluidos biológicos) pode variar com base no grau e tipo de substituição. Exemplos de polímeros acrílicos adequados incluem copolímeros de ácido metacrílico e copolímeros de
25 amônio metacrilato. A série Eudragit E, L, S, RL, RS e NE (Rohm Pharma) está disponível como solubilizada em solvente orgânico, dispersão aquosa ou pós secos. A série Eudragit RL, NE e RS são insolúveis no trato gastrointestinal, mas é permeável e é usada primariamente para direcionamento ao
30 cólon. A série E de Eudragit se dissolve no estômago. A

série Eudragit L, L-30D e S são insolúveis no estômago e se dissolvem no intestino;

Derivados de celulose. Exemplos de derivados de celulose adequados são: etil celulose; misturas de reação de acetato ésteres parciais de celulose com anidrido ftálico. O desempenho pode variar com base no grau e tipo de substituição. Acetato ftalato de celulose (CAP) se dissolve em pH > 6. Aquateric (FMC) é um sistema com base aquosa e é um pseudolátex de CAP atomizado com partículas < 1 µm. Outros componentes em Aquateric podem incluir plurônicos, Tweens e monoglicerídeos acetilados. Outros derivados de celulose adequados incluem: acetato trimelitato de celulose (Eastman); metilcelulose (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCS); e acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, AQOAT (Shin Etsu)). O desempenho pode variar com base no grau e tipo de substituição. Por exemplo, HPMCP, por exemplo, graus de HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F, são adequados. O desempenho pode variar com base no grau e tipo de substituição. Por exemplo, graus adequados de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose incluem, sem limitação, AS-LG (LF), que se dissolve em pH 5. AS-MG (MF), que se dissolve em pH 5,5, e AS-HG (HF), que se dissolve em pH maior. Esses polímeros são oferecidos como grânulos, ou como pós finos para dispersões aquosas;

Acetato ftalato de polivinila (PVAP). PVAP se dissolve em pH > 5, e é bem menos permeável ao vapor de água e fluidos gástricos.

Em algumas modalidades, o revestimento pode conter, e normalmente contém, um plastificante e possivelmente outros excipientes de revestimento como, por exemplo, corantes, talco e/ou estearato de magnésio. Plastificantes adequados incluem citrato de trietila (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerila), acetil citrato de trietila (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietileno glicol 400), ftalato de dietila, citrato de tributila, monoglicerídeos acetilados, glicerol, ésteres de ácido graxo, propileno glicol e ftalato de dibutila. Em particular, polímeros acrílicos carboxílicos aniônicos normalmente conterão 10-25% por peso de um plastificante, especialmente ftalato de dibutila, polietileno glicol, citrato de trietila e triacetina. Técnicas convencionais de revestimento como, por exemplo, revestimento por pulverização ou coletivo, são empregadas para aplicação de revestimentos. A espessura do revestimento deve ser suficiente para assegurar que a forma de dosagem oral permaneça intacta até que o local desejado de liberação tópica no trato gastrointestinal seja alcançado.

Corantes, detackifiers, tensoativos, agentes antiespuma, lubrificantes (por exemplo, cera de carnaúba ou PEG) podem ser adicionados aos revestimentos, além de plastificantes, para solubilizar ou dispersar o material de revestimento, e para aumentar o desempenho do revestimento e do produto revestido.

Em outras modalidades, as formulações aqui descritas, que incluem um composto de Fórmulas (I)-(V) aqui descrito, são liberadas usando uma forma de dosagem pulsátil. Uma forma de dosagem pulsátil é capaz de fornecer um ou mais

pulsos de liberação imediata em pontos do tempo predeterminados após um intervalo de tempo controlado ou em locais específicos. Formas de dosagem pulsátil podem ser administradas usando diversas formulações pulsáteis que incluem, sem limitação, aquelas descritas nas Patentes U.S. N^{os} 5.011.692, 5.017.381, 5.229.135, 5.840.329, 4.871.549, 5.260.068, 5.260.069, 5.508.040, 5.567.441 e 5.837.284.

Muitos outros tipos de sistemas de liberação controlada são adequados para uso com as formulações aqui descritas. Exemplos desses sistemas de liberação incluem, por exemplo, sistemas à base de polímero, por exemplo, ácido polilático e poliglicólico, polianídridos e policaprolactona; matrizes porosas, sistemas que não se baseiam em polímero que são lipídeos, incluindo esteróis, por exemplo, colesterol, ésteres e ácidos graxos de colesterol, ou gorduras neutras, por exemplo, mono-, di- e triglicerídeos; sistemas de liberação de hidrogel; sistemas de silastic; sistemas à base de peptídeos; revestimentos de cera, formas de dosagem bioerosíveis, comprimidos compactados com o uso de aglutinantes convencionais, e semelhantes. Veja, por exemplo, Liberman e cols., "Pharmaceutical Dosage Forms", 2^a Edição, Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh e cols., "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology", 2^a Edição, pp. 751-753 (2002); Patentes U.S. N^{os} 4.327.725, 4.624.848, 4.968.509, 5.461.140, 5.456.923, 5.516.527, 5.622.721, 5.686.105, 5.700.410, 5.977.175, 6.465.014 e 6.932.983.

Em algumas modalidades, são fornecidas formulações farmacêuticas que incluem partículas dos compostos aqui descritos, por exemplo, compostos de Fórmulas (I)-(V), e

pelo menos um agente dispersante ou agente de suspensão para administração oral a um indivíduo. As formulações podem ser um pó e/ou grânulos para suspensão e, mediante mistura com água, é obtida uma suspensão substancialmente uniforme.

Formas de dosagem de formulação líquida para administração oral podem ser suspensões aquosas selecionadas do grupo que inclui, sem limitação, dispersões aquosas orais, emulsões, soluções, elixires, géis e xaropes farmacêuticamente aceitáveis. Veja, por exemplo, Singh e cols. "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology", 2ª Edição, pp. 754-757 (2002).

As suspensões e dispersões aquosas aqui descritas podem permanecer em um estado homogêneo, como definido em "The USP Pharmacists' Pharmacopeia" (edição de 2005, capítulo 905), por pelo menos 4 horas. A homogeneidade deve ser determinada por um método de coleta de amostras consistente com relação à determinação da homogeneidade da composição inteira. Em uma modalidade, uma suspensão aquosa pode ser ressuspensa em uma suspensão homogênea por agitação física que dure menos de 1 minuto. Em outra modalidade, uma suspensão aquosa pode ser ressuspensa em uma suspensão homogênea por agitação física que dure menos de 45 segundos. Ainda em outra modalidade, uma suspensão aquosa pode ser ressuspensa em uma suspensão homogênea por agitação física que dure menos de 30 segundos. Ainda em outra modalidade, nenhuma agitação é necessária para manter uma dispersão aquosa homogênea.

As composições farmacêuticas aqui descritas podem incluir agentes adoçantes como, por exemplo, sem limitação,

xarope de acácia, acessulfame K, alitame, anis, maçã, aspartame, banana, creme da Bavária, baga, groselha negra, doce de manteiga, citrato de cálcio, cânfora, caramelo, cereja, creme de cereja, chocolate, canela, chiclete, 5 cítricos, ponche de cítricos, creme de cítricos, algodão doce, cacau, cola, cereja refrescante, cítrico refrescante, ciclamato, cilamato, dextrose, eucalipto, eugenol, frutose, ponche de frutas, gengibre, glicirritinato, xarope de alcaçus (licorice), uva, toranja, mel, isomalte, limão, 10 lima, creme de limão, glicirrizinato monoamônio (MagnaSweet®), maltol, manitol, bordo, marshmallow, mentol, creme de menta, bagos mistos, nechesperidina DC, neotame, laranja, pêra, pêssego, hortelã, creme de hortelã, Pó de Prosweet®, framboesa, cerveja preta, rum, sacarina, 15 safrole, sorbitol, menta verde, creme de menta verde, morango, creme de morango, estévia, sucralose, sacarose, sacarina sódica, sacarina, aspartame, acessulfame potássico, manitol, talina, sucralose, sorbitol, creme suíço, tagatose, tangerina, taumatina, tutti-frutti, 20 baunilha, nozes, melão, cereja silvestre, wintergreen, xilitol, ou qualquer combinação desses ingredientes flavorizantes, por exemplo, anis:mentol, cereja-anis, canela-laranja, cereja-canela, chocolate-menta, mel-limão, limão-lima, limão-menta, mentol-eucalipto, laranja-creme, 25 baunilha-menta, e misturas destes.

Em algumas modalidades, as formulações farmacêuticas aqui descritas podem ser sistemas de liberação de fármacos auto-emulsificantes (SEDDS). Emulsões são dispersões de uma fase imiscível em outra, normalmente na forma de gotículas.

30 Geralmente, emulsões são criadas por dispersão mecânica

vigorosa. SEDDS, ao contrário de emulsões ou microemulsões, formam espontaneamente emulsões quando adicionados a um excesso de água sem nenhuma dispersão mecânica ou agitação externa. Uma vantagem de SEDDS é que só é necessária uma
5 agitação suave para distribuir as gotículas por toda a solução. Adicionalmente, água ou a fase aquosa pode ser adicionada imediatamente antes da administração, o que assegura estabilidade de um ingrediente ativo instável ou hidrofóbico. Dessa forma, os SEDDS fornecem um sistema de
10 liberação eficaz para liberação oral e parenteral de ingredientes ativos hidrofóbicos. SEDDS podem fornecer aumentos da biodisponibilidade de ingredientes ativos hidrofóbicos. Métodos de produção de formas de dosagem auto-emulsificantes incluem, sem limitação, por exemplo,
15 Patentes U.S. Nºs 5.858.401, 6.667.048 e 6.960.563.

Há uma superposição entre os aditivos listados acima usados nas dispersões ou suspensões aquosas aqui descritas, já que certo aditivo é freqüentemente classificado
20 diferentemente por diferentes profissionais no campo, ou é comumente usado para qualquer uma entre várias funções. Dessa forma, os aditivos listados acima devem ser considerados como meramente exemplares, e não limitantes, dos tipos de aditivos que podem ser incluídos em
formulações aqui descritas.

25 Excipientes potenciais para formulações intranasais incluem, por exemplo, as Patentes U.S. Nºs 4.476.116, 5.116.817 e 6.391.452. Soluções de formulações em solução salina, que empregam álcool benzílico ou outros conservantes adequados, fluorcarbonos, e/ou outros agentes
30 solubilizantes ou dispersantes. Veja, por exemplo, Ansel,

H.C. e cols., "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 6ª Edição (1995). De preferência, essas composições e formulações são preparadas com ingredientes farmacêuticamente aceitáveis atóxicos adequados. A escolha de veículos adequados é altamente dependente da natureza exata da forma de dosagem nasal desejada, por exemplo, soluções, suspensões, pomadas ou géis. As formas de dosagem nasal geralmente contêm grandes quantidades de água, além do ingrediente ativo. Quantidades menores de outros ingredientes, por exemplo, ajustadores do pH, emulsificantes ou agentes dispersantes, conservantes, tensoativos, agentes de gelificação ou de tamponamento e outros agentes estabilizantes e solubilizantes, também podem estar presentes. De preferência, a forma de dosagem nasal deve ser isotônica com as secreções nasais.

Para administração por inalação, os compostos aqui descritos podem estar em uma forma como um aerossol, uma névoa ou um pó. As composições farmacêuticas aqui descritas são convenientemente liberadas na forma de uma apresentação em spray de aerossol por embalagens pressurizadas ou por um nebulizador, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada por fornecimento de uma válvula para liberar uma quantidade metrificada. Podem ser formuladas cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina para uso em um inalador ou insuflador contendo uma mistura em pó do composto aqui descrito e uma base de pó adequada como, por exemplo, lactose ou amido.

Formulações bucais que incluem compostos aqui descritos podem ser administradas usando diversas formulações que incluem, sem limitação, as Patentes U.S. Nºs 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386 e 5.739.136. Além disso, as formas de dosagem bucal aqui descritas podem ainda incluir um veículo polimérico bioerosível (hidrolisável) que também serve para aderir a forma de dosagem à bucal mucosa. A forma de dosagem bucal é fabricada de modo a erodir gradualmente ao longo de um período de tempo predeterminado, em que a liberação do composto é fornecida basicamente por todo o tempo. A liberação bucal de fármacos evita as desvantagens encontradas com a administração oral de fármacos, por exemplo, absorção lenta, degradação do agente ativo por fluidos presentes no trato gastrintestinal e/ou inativação na primeira passagem no fígado. Com relação ao veículo polimérico bioerosível (hidrolisável), praticamente qualquer veículo desse tipo pode ser usado, desde que o perfil de liberação de fármaco desejado não seja comprometido, e o veículo seja compatível com os compostos aqui descritos, e quaisquer outros componentes que possam estar presentes na unidade de dosagem bucal. Geralmente, o veículo polimérico compreende polímeros hidrofílicos (hidrossolúveis e que incham na água) que aderem à superfície úmida da mucosa bucal. Exemplos de veículos poliméricos úteis nesta especificação incluem polímeros e copolímeros de ácido acrílico, por exemplo, aqueles conhecidos como "carbômeros" (Carbopol®, que pode ser obtido por B.F. Goodrich, é um polímero desse tipo). Outros componentes que também podem ser incorporados nas formas de

dosagem bucal aqui descritas incluem, sem limitação, desintegrantes, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, flavorizantes, corantes, conservantes, e semelhantes. Para administração bucal ou sublingual, as composições podem
5 assumir a forma de comprimidos, losangos ou géis formulados de forma convencional.

As formulações transdérmicas aqui descritas podem ser administradas com o uso de diversos dispositivos que incluem, sem limitação, as Patentes U.S. Nºs 3.598.122,
10 3.598.123, 3.710.795, 3.731.683, 3.742.951, 3.814.097, 3.921.636, 3.972.995, 3.993.072, 3.993.073, 3.996.934, 4.031.894, 4.060.084, 4.069.307, 4.077.407, 4.201.211, 4.230.105, 4.292.299, 4.292.303, 5.336.168, 5.665.378, 5.837.280, 5.869.090, 6.923.983, 6.929.801 e 6.946.144.

15 As formas de dosagem transdérmica aqui descritas podem incorporar alguns excipientes farmacêuticamente aceitáveis que são convencionais na técnica. Em uma modalidade, as formulações transdérmicas aqui descritas incluem pelo menos três componentes: (1) uma formulação de um composto de
20 Fórmulas (I)-(V); (2) um intensificador de penetração; e (3) um adjuvante aquoso. Além disso, formulações transdérmicas podem incluir componentes adicionais como, por exemplo, sem limitação, agentes de gelificação, bases de cremes e pomada, e semelhantes. Em algumas modalidades,
25 a formulação transdérmica pode ainda incluir um material de revestimento trançado ou não trançado para aumentar a absorção e evitar a remoção da formulação transdérmica da pele. Em outras modalidades, as formulações transdérmicas aqui descritas podem manter um estado saturado ou
30 supersaturado para promover a difusão na pele.

Formulações adequadas à administração transdérmica de compostos aqui descritos podem empregar dispositivos de liberação transdérmica e emplastos de liberação transdérmica, e podem ser emulsões lipofílicas ou tamponadas, soluções aquosas, dissolvidas e/ou dispersas em um polímero ou um adesivo. Esses emplastos podem ser construídos para liberação contínua, pulsátil ou sob demanda de agentes farmacêuticos. Além disso, a liberação transdérmica dos compostos aqui descritos pode ser obtida por meio de emplastos iontoforéticos, e semelhantes. Adicionalmente, os emplastos transdérmicos podem fornecer liberação controlada dos compostos aqui descritos. A taxa de absorção pode ser reduzida pela utilização de membranas de controle da taxa de liberação ou por captura do composto dentro de uma matriz de polímero ou gel. Inversamente, podem ser usados intensificadores da absorção para aumentar a absorção. Um intensificador da absorção ou veículo pode incluir solventes absorvíveis farmacêuticamente aceitáveis para ajudar na passagem através da pele. Por exemplo, dispositivos transdérmicos estão na forma de uma bandagem que compreende um membro de revestimento, um reservatório que contém o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controle da taxa de liberação para liberar o composto à pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada ao longo de um período de tempo prolongado, e meios para fixar o dispositivo à pele.

Formulações adequadas para injeção intramuscular, subcutânea ou intravenosa podem incluir soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas estéreis fisiologicamente aceitáveis, e pós estéreis para

reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Exemplos de transportadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos ou não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietileno-glicol, glicerol, cromóforo, e semelhantes), misturas adequadas destes, óleos vegetais (por exemplo, azeite de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis, por exemplo, oleato de etila. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento como, por exemplo, lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário, no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos. Formulações adequadas à injeção subcutânea também podem conter aditivos como, por exemplo, agentes conservantes, umidificantes, emulsificantes e de dispensa. A prevenção do crescimento de microorganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e semelhantes. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio, e semelhantes. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser obtida pelo uso de agentes de retardo da absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

Para injeções intravenosas, os compostos aqui descritos podem ser formulados em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis como, por exemplo, solução de Hank, solução de Ringer ou tampão de solução salina fisiológica. Para administração transmucosa, penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada são usados na formulação. Esses penetrantes são geralmente reconhecidos no campo. Para outras injeções

parenterais, formulações apropriadas podem incluir soluções aquosas ou não aquosas, preferivelmente com tampões ou excipientes fisiologicamente compatíveis. Esses excipientes são geralmente reconhecidos no campo.

- 5 Injeções parenterais podem envolver injeção em bolo ou infusão contínua. Formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes multidoses, com um conservante adicionado. A composição farmacêutica aqui descrita pode
- 10 estar em uma forma adequada à injeção parenteral como suspensões, soluções ou emulsões estéreis em veículos oleosos ou aquosos, e pode conter agentes de formulação como, por exemplo, agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Formulações farmacêuticas para
- 15 administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos em forma hidrossolúvel. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas como suspensões oleosas para injeção apropriadas. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos como,
- 20 por exemplo, óleo de gergelim, ou ésteres sintéticos de ácido graxo, por exemplo, oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomos. Suspensões aquosas para injeção podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose sódica,
- 25 sorbitol ou dextrana. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizantes adequados ou agentes que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar em forma
- 30 de pó para reconstituição com um veículo adequado, por

exemplo, água estéril sem pirogênio, antes do uso.

Em certas modalidades, podem ser empregados sistemas de liberação para compostos farmacêuticos como, por exemplo, lipossomos e emulsões. Em certas modalidades, as
5 composições aqui fornecidas também incluem um polímero mucoadesivo selecionado entre, por exemplo, carboximetilcelulose, carbômero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbofil, copolímero de ácido acrílico/butil acrilato,
10 alginato de sódio e dextrana.

Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos podem ser administrados topicamente e são formulados em diversas composições topicamente administráveis, por exemplo, soluções, suspensões, loções, géis, pastas, tiras
15 com medicação, bálsamos, cremes ou pomadas. Esses compostos farmacêuticos podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes de aumento da tonicidade, tampões e conservantes.

Os compostos aqui descritos também podem ser formulados em composições retais como, por exemplo, enemas,
20 géis retais, espumas retais, aerossóis retais, supositórios, supositórios em geléia ou enemas de retenção, que contêm bases de supositório convencionais como, por exemplo, manteiga de cacau ou outros glicerídeos, além de polímeros sintéticos como, por exemplo,
25 polivinilpirrolidona, PEG, e semelhantes. Em formas de supositório das composições, primeiro é derretida uma cera com baixo ponto de fusão como, por exemplo, sem limitação, uma mistura de glicerídeos de ácido graxo, opcionalmente em combinação com manteiga de cacau.

30 Geralmente, um agente, por exemplo, um composto de

Fórmulas (I)-(V), é administrado em uma quantidade eficaz para melhora ou prevenção do desenvolvimento de sintomas da doença ou distúrbio (ou seja, uma quantidade terapeuticamente eficaz). Dessa forma, uma quantidade
5 terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade que é capaz de evitar ou reverter pelo menos parcialmente uma doença ou distúrbio. A dose necessária para obter uma quantidade eficaz pode variar, dependendo do agente, da formulação, da doença ou distúrbio, e do indivíduo que recebe a
10 administração do agente.

A determinação de quantidades eficazes também pode envolver ensaios *in vitro* nos quais doses variáveis de agente são administradas às células em cultura e a concentração de agente eficaz para melhorar alguns ou todos
15 os sintomas é determinada a fim de calcular a concentração necessária *in vivo*. Quantidades eficazes também podem ser baseadas em estudos animais *in vivo*.

Um agente pode ser administrado antes, concomitantemente e subsequente ao aparecimento de sintomas
20 de uma doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, um agente é administrado a um indivíduo com uma história familiar da doença ou distúrbio, ou que possui um fenótipo que pode indicar uma predisposição a uma doença ou distúrbio, ou que possui um genótipo que predispõe o
25 indivíduo à doença ou distúrbio.

O sistema de liberação particular usado pode depender de diversos fatores, incluindo, por exemplo, o alvo visado e a via de administração, por exemplo, local ou sistêmica. Alvos para liberação podem ser células específicas que
30 estão causando ou contribuindo para uma doença ou

distúrbio, incluindo, por exemplo, células que possuem cálcio intracelular alterado ou desregulação do cálcio ou homeostasia do cálcio alterada, e células que não possuem cálcio intracelular alterado, mas que podem ter alguma
5 alteração, defeito ou deficiência que pode ser, pelo menos em parte, compensada, contraposta, revertida ou aliviada ou eliminada por alteração do cálcio intracelular da célula. Células particulares incluem, por exemplo, células imunes (por exemplo, linfócitos, células T, células B,
10 leucócitos), fibroblastos (ou células derivadas de um fibroblasto), células epidérmicas, dérmicas ou da pele (por exemplo, queratinócitos), células sangüíneas, células renais (por exemplo, células mesangiais), células musculares (por exemplo, uma célula de músculo liso como,
15 por exemplo, uma célula de músculo liso da via aérea (da traquéia ou brônquio)) e células exócrinas ou secretoras (por exemplo, salivares, incluindo células acinares da parótida e da glândula submandibular). Por exemplo, uma célula-alvo pode ser células residentes ou infiltrantes nos
20 pulmões ou vias aéreas que contribuem para uma enfermidade ou doença asmática, células residentes ou infiltrantes no sistema nervoso que contribuem para uma doença ou distúrbio neurológico, neurodegenerativo ou desmielinizante, células residentes ou infiltrantes envolvidas na rejeição de um
25 enxerto de rim, células enxertadas que, quando ativadas, levam à doença enxerto versus hospedeiro, células residentes ou infiltrantes envolvidas em rejeição de um enxerto de rim, células residentes ou infiltrantes, cuja ativação contribui para inflamação, por exemplo, em
30 artrite, células residentes ou infiltrantes no rim ou

sistema renal (por exemplo, células mesangiais) envolvidas em neuropatia e glomerulonefrite, e células residentes ou infiltrantes em glândulas exócrinas (por exemplo, glândulas salivares e lacrimais) envolvidas em distúrbios autoimunes (por exemplo, doença de Sjögren). A administração de um agente pode ser direcionada a um ou mais tipos de célula ou subconjuntos de um tipo de célula por métodos reconhecidos no campo. Por exemplo, um agente pode ser acoplado a um anticorpo, ligante para um receptor da superfície celular ou uma toxina, ou pode estar contido em uma partícula que é seletivamente internalizada nas células, por exemplo, lipossomos ou um vírus no qual o receptor viral se liga especificamente a certo tipo de célula, ou uma partícula viral desprovida do ácido nucléico viral, ou pode ser administrado localmente.

Exemplos de métodos de dosagem e regimes de tratamento

Os compostos aqui descritos podem ser usados na preparação de medicamentos para a modulação do cálcio intracelular, ou para o tratamento de doenças ou condições que se beneficiariam, pelo menos em parte, da modulação do cálcio intracelular. Além disso, um método para o tratamento de qualquer uma das doenças ou condições aqui descritas em um indivíduo que necessita desse tratamento envolve a administração de composições farmacêuticas que contêm pelo menos um composto aqui descrito, ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-fármaco farmaceuticamente aceitável ou solvato farmaceuticamente aceitável deste, em quantidades terapeuticamente eficazes ao referido indivíduo.

As composições que contêm o(s) composto(s) aqui

descrito(s) podem ser administradas para tratamentos profiláticos e/ou terapêuticos. Em aplicações terapêuticas, as composições são administradas a um paciente que já sofre de uma doença ou condição, em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos interromper parcialmente os sintomas da doença ou condição. Quantidades eficazes para isso dependerão da gravidade e da evolução da doença ou condição, de terapia prévia, do estado de saúde do paciente, do peso e da resposta aos fármacos e da avaliação do médico assistente.

Em aplicações profiláticas, as composições que contêm os compostos aqui descritos são administradas a um paciente suscetível ou de algum modo em risco de uma doença, distúrbio ou condição em particular. Uma quantidade desse tipo é definida como sendo uma "quantidade ou dose profilaticamente eficaz". Nesse uso, as quantidades precisas também dependem do estado de saúde e peso do paciente, e semelhantes. Quando usadas em um paciente, quantidades eficazes para esse uso dependerão da gravidade e da evolução da doença, distúrbio ou condição, de terapia prévia, do estado de saúde do paciente e da resposta aos fármacos e da avaliação do médico assistente.

Nos casos nos quais a condição do paciente não melhora, a critério do médico, a administração dos compostos pode ser feita cronicamente, ou seja, por um período de tempo prolongado, incluindo por toda a duração da vida do paciente, a fim de melhorar ou de algum outro modo controlar ou limitar os sintomas da doença ou condição do paciente.

Nos casos nos quais o estado do paciente não melhora,

a critério do médico, a administração dos compostos pode ser feita continuamente; alternativamente, a dose de fármaco que está sendo administrada pode ser temporariamente reduzida ou temporariamente suspensa por certo período de tempo (ou seja, uma "féria do fármaco"). A duração da fêria do fármaco pode variar entre 2 dias e 1 ano, incluindo, apenas como exemplo, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 10 dias, 12 dias, 15 dias, 20 dias, 28 dias, 35 dias, 50 dias, 70 dias, 100 dias, 120 dias, 150 dias, 180 dias, 200 dias, 250 dias, 280 dias, 300 dias, 320 dias, 350 dias ou 365 dias. A redução de dose durante a fêria do fármaco pode ser de cerca de 10% até cerca de 100%, incluindo, apenas como exemplo, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%.

Após ter ocorrido melhora das condições do paciente, uma dose de manutenção é administrada, se necessário. Subseqüentemente, a dosagem ou a freqüência de administração, ou ambas, pode ser reduzida, em função dos sintomas, até um nível no qual a melhora da doença, distúrbio ou condição é retida. Os pacientes, no entanto, podem necessitar de tratamento intermitente de longo prazo mediante qualquer recorrência dos sintomas.

A quantidade de certo agente que corresponderá a uma quantidade desse tipo irá variar, dependendo de fatores como um composto, doença ou condição em particular e sua gravidade, a identidade (por exemplo, peso) do indivíduo ou

hospedeiro que necessita do tratamento, mas, no entanto, pode ser determinada de uma forma reconhecida no campo de acordo com as circunstâncias específicas que circundam o caso, incluindo, por exemplo, o agente específico que está sendo administrado, a via de administração, a condição sendo tratada, e o indivíduo ou hospedeiro que está sendo tratado. Em geral, no entanto, as doses empregadas para tratamento de um humano adulto estarão tipicamente na faixa de cerca de 0,02 a cerca de 5.000 mg por dia, em algumas modalidades, cerca de 1 a cerca de 1.500 mg por dia. A dose desejada pode ser apresentada convenientemente em uma única dose ou como doses divididas administradas simultaneamente (ou ao longo de um período de tempo curto) ou em intervalos adequados, por exemplo, como duas, três, quatro ou mais subdoses por dia.

A composição farmacêutica aqui descrita pode estar em formas de dosagem unitária adequadas à administração única de dosagens precisas. Em forma de dosagem unitária, a formulação é dividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas de um ou mais compostos. A dosagem unitária pode estar na forma de uma embalagem contendo quantidades distintas da formulação. Exemplos não limitantes são comprimidos ou cápsulas embaladas, e pós em frascos ou ampolas. Composições de suspensão aquosa podem ser embaladas em recipientes de dose única não reutilizável. Alternativamente, recipientes reutilizáveis de doses múltiplas podem ser usados, quando então é típico incluir um conservante na composição. Apenas como exemplo, as formulações para injeção parenteral podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, que incluem, sem

limitação, ampolas, ou em recipientes multidoses, com um conservante adicionado.

As dosagens diárias apropriadas para os compostos aqui descritos são de cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 20 mg/kg.

5 Em uma modalidade, as dosagens diárias são de cerca de 0,1 mg/kg até cerca de 10 mg/kg. Uma dosagem diária indicada no mamífero maior, incluindo, sem limitação, humanos, está na faixa de cerca de 0,5 mg até cerca de 1.000 mg, convenientemente administrados em uma única dose ou em
10 doses divididas, incluindo, sem limitação, até quatro vezes ao dia, ou em forma de liberação estendida. Formas de dosagem unitária adequadas para administração oral incluem de cerca de 1 até cerca de 500 mg de ingrediente ativo. Em uma modalidade, a dosagem unitária é de cerca de 1 mg,
15 cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 20 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 400 mg ou cerca de 500 mg. As faixas citadas anteriormente são meramente sugestivas, já que o número de variáveis em relação ao regime de tratamento de um
20 indivíduo é grande, e variações consideráveis desses valores recomendados não são incomuns. Essas dosagens podem ser alteradas, dependendo de diversas variáveis, não limitadas à atividade do composto usado, à doença ou condição a ser tratada, ao modo de administração, às
25 necessidades do paciente individual, à gravidade da doença ou condição sendo tratada, e à avaliação do profissional responsável.

A toxicidade e a eficácia terapêutica desses regimes terapêuticos podem ser determinadas por procedimentos
30 farmacêuticos padronizados em culturas de células ou

animais experimentais, incluindo, sem limitação, a determinação da LD_{50} (a dose letal para 50% da população) e da ED_{50} (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A proporção de dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico, e ela pode ser expressa como a proporção entre LD_{50} e ED_{50} . Compostos que exibem índices terapêuticos elevados são preferidos. Os dados obtidos de ensaios de cultura de células e estudos em animais podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagem para uso em seres humanos. A dosagem desses compostos se situa preferivelmente dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem a ED_{50} com toxicidade mínima. A dosagem pode variar dentro dessa faixa, dependendo da forma de dosagem empregada e da via de administração utilizada.

Tratamentos combinados

Os compostos de Fórmulas (I)-(V), e composições destes, também podem ser usados em combinação com outros agentes terapêuticos que são selecionados quanto ao seu valor terapêutico para a condição a ser tratada. Em geral, as composições aqui descritas e, em modalidades nas quais a terapia combinada é empregada, outros agentes não precisam ser administrados na mesma composição farmacêutica, e podem, por causa das características físicas e químicas diferentes, ter que ser administrados por vias diferentes. A determinação do modo de administração e da conveniência da administração, quando possível, na mesma composição farmacêutica, faz parte dos conhecimentos médicos. A administração inicial pode ser feita de acordo com protocolos estabelecidos reconhecidos no campo, e então,

com base nos efeitos observados, a dosagem, os modos de administração e os momentos de administração podem ser modificados pelo médico.

Em certos casos, pode ser adequado administrar pelo menos um composto aqui descrito em combinação com outro agente terapêutico. Apenas como exemplo, se um dos efeitos colaterais apresentados por um paciente após receber um dos compostos aqui apresentados, por exemplo, um composto de Fórmulas (I)-(V), é náusea, então pode ser adequado administrar um agente antiemético em combinação com o agente terapêutico inicial. Ou, apenas como exemplo, a eficácia terapêutica de um dos compostos aqui descritos pode ser aumentada pela administração de um adjuvante (ou seja, por si próprio o adjuvante pode ter benefício terapêutico mínimo, mas, em combinação com outro agente terapêutico, o benefício terapêutico global para o paciente é aumentado). Ou, apenas como exemplo, o benefício apresentado por um paciente pode ser aumentado por administração de um dos compostos aqui descritos com outro agente terapêutico (o que também inclui um regime terapêutico) que também possui benefício terapêutico. Em qualquer caso, independentemente da doença, distúrbio ou condição sendo tratado, o benefício global apresentado pelo paciente pode simplesmente ser aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode apresentar um benefício sinérgico.

A escolha específica dos compostos usados dependerá do diagnóstico dos médicos assistentes e de sua avaliação da condição do paciente e do protocolo de tratamento apropriado. Os compostos podem ser administrados

concomitantemente (por exemplo, simultaneamente, basicamente simultaneamente ou dentro do mesmo protocolo de tratamento) ou seqüencialmente, dependendo da natureza da doença, distúrbio ou condição, da condição do paciente e da
5 escolha dos compostos usados. A determinação da ordem de administração e do número de repetições da administração de cada agente terapêutico durante um protocolo de tratamento está dentro dos conhecimentos do médico após avaliação da doença que está sendo tratada e da condição do paciente.

10 Dosagens terapeuticamente eficazes podem variar quando os fármacos são usados em combinações de tratamentos. Métodos para determinar experimentalmente dosagens terapeuticamente eficazes de fármacos e outros agentes para uso em regimes combinados de tratamento são descritos na
15 literatura. Por exemplo, o uso de dosagem metronômica, ou seja, o fornecimento de doses menores, mais freqüentes, a fim de minimizar os efeitos colaterais tóxicos, foi descrito intensamente na literatura. O tratamento combinado ainda inclui tratamentos periódicos que começam e terminam
20 em vários momentos para ajudar com o manejo clínico do paciente.

Para as terapias combinadas aqui descritas, as dosagens dos compostos co-administrados irão evidentemente variar, dependendo do tipo de co-fármaco empregado, do
25 fármaco específico empregado, da doença ou condição que está sendo tratada, e assim por diante. Além disso, quando co-administrado com um ou mais agentes biologicamente ativos, o composto aqui fornecido pode ser administrado simultaneamente com o(s) agente(s) biologicamente ativo(s),
30 ou seqüencialmente. Se administrado seqüencialmente, o

médico assistente decidirá sobre a seqüência apropriada de administração da proteína em combinação com o(s) agente(s) biologicamente ativo(s).

Em qualquer caso, os múltiplos agentes terapêuticos (um dos quais é um composto de Fórmulas (I)-(V) aqui descritas) podem ser administrados em qualquer ordem ou até mesmo simultaneamente. Se simultaneamente, os múltiplos agentes terapêuticos podem ser fornecidos em uma forma unificada, única, ou em múltiplas formas (apenas como exemplo, como uma única pílula ou como duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos pode ser dado em múltiplas doses, ou ambos podem ser dados como múltiplas doses. Se não simultaneamente, o momento entre as múltiplas doses pode variar de mais de zero semana a menos que quatro semanas. Além disso, os métodos, composições e formulações da combinação não são limitados ao uso de apenas dois agentes; o uso de múltiplas combinações terapêuticas também está previsto.

Entende-se que o regime de dosagem para tratar, evitar ou melhorar a(s) condição (condições) para a qual se busca um alívio pode ser modificado de acordo com diversos fatores. Esses fatores incluem o distúrbio ou condição da qual o indivíduo sofre, bem como a idade, o peso, o sexo, a dieta e a condição médica do indivíduo. Dessa forma, o regime de dosagem realmente empregado pode variar amplamente e, dessa forma, pode se desviar dos regimes de dosagem aqui apresentados.

Os agentes farmacêuticos que constituem a terapia combinada aqui revelada podem estar em uma forma de dosagem combinada ou em formas de dosagem separadas destinadas à

administração substancialmente simultânea. Os agentes farmacêuticos que constituem a terapia combinada também podem ser administrados sequencialmente, com o composto terapêutico sendo administrado por um regime que demanda a
5 administração em duas etapas. O regime de administração em duas etapas pode necessitar de administração sequencial dos agentes ativos ou da administração intervalada dos agentes ativos separados. O período de tempo entre as múltiplas etapas de administração pode variar de poucos minutos a
10 várias horas, dependendo das propriedades de cada agente farmacêutico, por exemplo, da potência, solubilidade, biodisponibilidade, meia-vida plasmática e perfil cinético do agente farmacêutico. A variação circadiana da concentração da molécula-alvo também pode determinar o
15 intervalo ótimo entre as doses.

Além disso, os compostos aqui descritos também podem ser usados em combinação com procedimentos que fornecem benefício adicional ou sinérgico ao paciente. Apenas como exemplo, espera-se que os pacientes encontrem benefício
20 terapêutico e/ou profilático nos métodos aqui descritos, em que a composição farmacêutica de um composto aqui revelado e para combinações com outras substâncias terapêuticas sejam combinadas com testes genéticos para determinar se aquele indivíduo é portador de um gene mutante que
25 sabidamente está relacionado a certas doenças ou condições.

Os compostos aqui descritos e as terapias combinadas podem ser administrados antes, durante ou depois da ocorrência de uma doença ou condição, e o momento da administração da composição que contém um composto pode
30 variar. Dessa forma, por exemplo, os compostos podem ser

usados como um profilático e podem ser administrados continuamente aos indivíduos com uma propensão ao desenvolvimento de condições ou doenças a fim de evitar a ocorrência da doença ou condição. Os compostos e composições podem ser administrados a um indivíduo durante ou logo que possível após o surgimento dos sintomas. A administração dos compostos pode ser iniciada dentro das primeiras 48 horas após o surgimento dos sintomas, preferivelmente dentro das primeiras 48 horas após o surgimento dos sintomas, mais preferivelmente dentro das primeiras 6 horas após o surgimento dos sintomas e, principalmente, dentro de 3 horas após o surgimento dos sintomas. A administração inicial por ser por meio de qualquer via prática como, por exemplo, uma injeção intravenosa, uma injeção em bolo, infusão ao longo de 5 minutos a cerca de 5 horas, uma pílula, uma cápsula, um emplastro transdérmico, liberação bucal, e semelhantes, ou combinação destes. Um composto é preferivelmente administrado logo que seja praticável após o surgimento de uma doença ou condição ser detectado ou suspeito, e pela duração de tempo necessária para o tratamento da doença como, por exemplo, de 1 dia até cerca de 3 meses. A duração do tratamento pode variar para cada indivíduo, e a duração pode ser determinada usando os critérios conhecidos. Por exemplo, o composto ou uma formulação contendo o composto pode ser administrado por pelo menos 2 semanas, preferivelmente cerca de 1 mês até cerca de 5 anos.

Inibidores de SOCE

Em um aspecto, os compostos de Fórmulas (I)-(V) são administrados ou usados em conjunto com outros inibidores

de SOCE. Em um aspecto, os inibidores de SOCE são inibidores não seletivos.

Diversos inibidores de SOCE foram descritos. Inibidores de SOCE incluem:

5 a) Cátions, que incluem cátions de lantanídeo como, por exemplo, Gd^{3+} , La^{3+} ;

b) Inibidores de P-450, que incluem econazol, miconazol, clotrimazol, cetoconazol;

10 c) Inibidores da ciclooxygenase, que incluem ácido niflúmico, ácido flufenâmico, tenidap;

d) Inibidores da lipoxigenase, que incluem ácido nordiidroguaiarético, ácido eicosatetraínico;

15 e) Compostos que são bloqueadores de canal, que incluem SK&F 96365, SC38249, LU52396, L-651.582, tetrandrina, 2-APB;

f) Compostos que inibem SOCE não por uma ação sobre os próprios canais SOC, que incluem U73122 (inibidor de fosfolipase C), wortmanina (inibidor da fosfatidilinositol quinase).

20 Alguns desses inibidores de SOCE possuem ações não específicas e/ou múltiplos modos de ação que contribuem para a inibição de SOCE, que incluem o bloqueio do poro do canal SOC (bloqueadores de canal), inibição da síntese mitocondrial de ATP que parece apoiar SOCE (Gamberucci e cols., *J. Biol. Chem.*, 269, 23.597-23.602, 1994; Marriott e cols., *Am. J. Physiol.*, 269, C766-C774, 1995), perturbações do pH citoplasmático (Muallem e cols., *Am. Physiol.*, 257, 0917-0924, 1989), além da inibição da ativação de canais SOC.

30 **Imunossupressores**

Em uma modalidade, os compostos aqui descritos são administrados como agentes únicos em terapia imunossupressora para reduzir, inibir ou evitar a atividade do sistema imunológico. A terapia imunossupressora é usada clinicamente para: evitar a rejeição de órgãos e tecidos transplantados (por exemplo, medula óssea, coração, rim, fígado); tratamento de doenças autoimunes ou doenças que muito provavelmente têm origem autoimune (por exemplo, artrite reumatóide, miastenia grave, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn e colite ulcerativa); e tratamento de algumas outras doenças inflamatórias não autoimunes (por exemplo, controle de longo prazo da asma alérgica).

Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos são administrados com outros imunossupressores selecionados entre: inibidores de calcineurina (por exemplo, sem limitação, ciclosporina, tacrolimus); inibidores de mTOR (por exemplo, sem limitação, sirolimus, everolimus); antiproliferativos (por exemplo, sem limitação, azatioprina, ácido micofenólico); corticosteróides (por exemplo, sem limitação, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona, hidrocortisona); anticorpos (por exemplo, sem limitação, anticorpos monoclonais anti-receptor de IL-2R α (basiliximab, daclizumab), anticorpos policlonais anti-célula T (globulina antitimócito (ATG), globulina anti-linfócito (ALG))).

Outros imunossupressores incluem, sem limitação:

glicocorticóides (alclometasona, aldosterona, ancínonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, fluocínolona acetona, fluocínonida, fluocortin, fluocortolona, fluormetolona, fluperolona, fluprednido, fluticasona, formocortal, halcínonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisona, prednisolona, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol), ciclofosfamida, nitrosouréias, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, pirimidina análogos, proteína síntese inibidores, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, dactinomicina, antraciclina, mitomicina C, bleomicina, mitramicina, Atgam®, Timoglobulina, OKT3®, basiliximab, daclizumab, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, Interferons (IFN- β , IFN- γ), opióides, proteínas de ligação de TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab), ácido micofenólico, micofenolato mofetil, FTY720, além daqueles listados em US 7.060.697.

Agentes para o tratamento de doenças autoimunes, doenças inflamatórias

Quando o indivíduo sofre ou está em risco de sofrer de

uma doença, distúrbio ou condição autoimune, ou de uma
doença, distúrbio ou condição inflamatória, um composto
aqui descrito é administrado em qualquer combinação com um
ou mais dos seguintes agentes terapêuticos:

5 imunossupressores (por exemplo, tacrolimus, ciclosporina,
rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina,
mercaptopurina, micofenolato ou FTY720), glicocorticóides
(por exemplo, prednisona, acetato de cortisona,
prednisolona, metilprednisolona, dexametasona,
10 betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de
fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona,
aldosterona), fármacos antiinflamatórios não esteróides
(por exemplo, salicilatos, ácidos arilalcanóicos, ácidos 2-
arilpropiônicos, ácidos N-arilntranílicos, oxicams, coxibs
15 ou sulfonanilidas), inibidores específicos da Cox-2 (por
exemplo, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, celecoxib ou
rofecoxib), leflunomida, tioglicose de ouro, tiomalato de
ouro, aurofina, sulfasalazina, hidroxiclороquinina,
minociclina, proteínas de ligação de TNF- α (por exemplo,
20 infliximab, etanercept ou adalimumab), abatacept, anakinra,
interferon- β , interferon- γ , interleucina-2,
antileucotrienos, teofilina ou anticolinérgicos.

Em uma modalidade, os compostos aqui descritos são
administrados em combinação com inibidores da via NFAT-
25 calcineurina. Em uma modalidade, os inibidores da via NFAT-
calcineurina incluem, sem limitação, ciclosporina A (CsA) e
tacrolimus (FK506).

Em uma modalidade, um composto aqui descrito, ou
composições e medicamentos que incluem um composto de
30 Fórmulas (I)-(V), são administradas a um paciente em

combinação com um agente antiinflamatório que inclui, sem limitação, fármacos antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs) e corticosteróides (glicocorticóides).

NSAIDs incluem, sem limitação: aspirina, ácido salicílico, ácido gentísico, salicilato de magnésio de colina, salicilato de colina, salicilato de magnésio de colina, salicilato de colina, salicilato de magnésio, salicilato de sódio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, nabutona, cetolorac, cetorolac trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetin, meclofenamato, meclofenamato sódico, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam, inibidores específicos para COX-2 (por exemplo, sem limitação, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745.337 e NS398).

Combinações com NSAIDs, que são inibidores seletivos de COX-2, são aqui contempladas. Esses compostos incluem, sem limitação, aqueles revelados na Patente U.S. N° 5.474.995, Patente U.S. N° 5.861.419, Patente U.S. N° 6.001.843, Patente U.S. N° 6.020.343, Patente U.S. N° 5.409.944, Patente U.S. N° 5.436.265, Patente U.S. N° 5.536.752, Patente U.S. N° 5.550.142, Patente U.S. N° 5.604.260, Patente U.S. N° 5.698.584, Patente U.S. N° 5.710.140, WO 94/15932; Patente U.S. N° 5.344.991; Patente U.S. N° 5.134.142; Patente U.S. N° 5.380.738; Patente U.S. N° 5.393.790; Patente U.S. N° 5.466.823; Patente U.S. N° 5.633.272; Patente U.S. N° 5.932.598 e 6.313.138; todas aqui incorporadas por referência.

Compostos que foram descritos como inibidores

seletivos de COX-2 e são, portanto, úteis nos métodos ou composições farmacêuticas aqui descritas, incluem, sem limitação, celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, valdecoxib e parecoxib, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Corticosteróides incluem, sem limitação: betametasona, prednisona, alclometasona, aldosterona, ancínonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, detlazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetonida, fluocinonida, fluocortin, fluocortolona, fluormetolona, fluperolona, fluprednideno, fluticasona, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona e ulobetasol.

Outros agentes usados como antiinflamatórios incluem aqueles revelados na Publicação de Patente U.S. 2005/0227929, aqui incorporada por referência.

Alguns antiinflamatórios comercialmente disponíveis incluem, sem limitação: Arthrotec® (diclofenaco e misoprostol), Asacol® (ácido 5-aminossalicílico), Salofalk® (ácido 5-aminossalicílico), Auralgan® (antipirina e benzocaína), Azulfidine® (sulfasalazina), Daypro®

(oxaprozina), Lodine® (etodolac), Ponstan® (ácido mefenâmico), Solumedrol® (metilprednisolona), Bayer® (aspirina), Bufferin® (aspirina), Indocin® (indometacina), Vioxx® (rofecoxib), Celebrex® (celecoxib), Bextra® (valdecoxib), Arcoxia® (etoricoxib), Prexige® (lumiracoxib), Motrin® (ibuprofeno), Voltaren® (diclofenaco), Orudis® (cetoprofeno), Mobic® (meloxicam), Relafen® (nabumetona), Aleve®, Naprosyn® (naproxeno), Feldene® (piroxicam).

10 Em uma modalidade, os compostos aqui descritos são administrados em combinação com antagonistas do receptor de leucotrieno que incluem, sem limitação, BAY u9773 (veja EP 00791576; publicado em 27 de agosto de 1997), DUO-LT (Tsuji e cols., *Org. Biomol. Chem.*, 1, 3.139-3.141, 2003),
 15 zafirlukast (Accolate®), montelukast (Singulair®), pranlukast (Onon®), e derivados ou análogos destes.

Kits/artigos manufaturados

Para uso nas aplicações terapêuticas aqui descritas, kits e artigos manufaturados também são aqui descritos.
 20 Esses kits podem incluir um veículo, uma embalagem ou recipiente que é compartimentalizado para receber um ou mais recipientes, tais como frascos, tubos, e semelhantes, cada um dos recipientes incluindo um dos elementos separados a serem usados em um método aqui descrito.
 25 Recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas e tubos de ensaio. Os recipientes podem ser formados por diversos materiais como, por exemplo, vidro ou plástico.

Os artigos manufaturados aqui fornecidos contêm
 30 materiais de embalagem. Materiais de embalagem para uso na

embalagem de produtos farmacêuticos incluem, por exemplo, as Patentes U.S. Nºs 5.323.907, 5.052.558 e 5.033.252. Exemplos de materiais de embalagens farmacêuticas incluem, sem limitação, embalagens em blister, garrafas, tubos, 5 inaladores, bombas, bolsas, frascos, recipientes, seringas, garrafas, e qualquer material de embalagem adequado para uma formulação selecionada e modo de administração e tratamento desejados. Um amplo conjunto de formulações dos compostos e de formulações aqui fornecidas é contemplado, 10 bem como diversos tratamentos para qualquer doença, distúrbio ou condição que se beneficiaria da inibição da atividade do canal CRAC.

Por exemplo, os recipientes podem incluir um ou mais compostos aqui descritos, opcionalmente em uma composição 15 ou em combinação com outro agente, como aqui revelado. Os recipientes opcionalmente possuem a entrada de acesso estéril (por exemplo, o recipiente pode ser uma bolsa de solução intravenosa ou um frasco que possui uma tampa penetrável por uma agulha de injeção hipodérmica). Esses 20 kits opcionalmente compreendem um composto com uma descrição ou rótulo de identificação ou instruções relacionadas ao seu uso nos métodos aqui descritos.

Um kit poderá tipicamente incluir um ou mais recipientes adicionais, cada um com um ou mais dos vários 25 materiais (por exemplo, reagentes, opcionalmente em forma concentrada, e/ou dispositivos) desejáveis do ponto de vista comercial e do usuário para uso de um composto aqui descrito. Exemplos não limitantes desses materiais incluem, sem limitação, tampões, diluentes, filtros, agulhas, 30 seringas, rótulos de veículo, embalagem, recipiente, frasco

e/ou tubo que listam o conteúdo e/ou instruções para uso, e bulas com instruções para uso. Um conjunto de instruções também será tipicamente incluído.

Um rótulo pode estar no recipiente ou associado a ele.

5 Um rótulo pode estar em um recipiente quando letras, números ou outros caracteres que formam o rótulo estiverem anexados, moldados ou incrustados no próprio recipiente; um rótulo pode estar associado a um recipiente quando estiver presente dentro de um receptáculo ou veículo que também
10 contém o recipiente, por exemplo, como uma bula. Um rótulo pode ser usado para indicar que o conteúdo deve ser usado para uma aplicação terapêutica específica. O rótulo também pode indicar instruções para uso do conteúdo, por exemplo, nos métodos aqui descritos.

15 Em certas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser apresentadas em uma embalagem ou dispositivo dispensador que pode conter uma ou mais formas de dosagem unitária contendo um composto aqui fornecido. A embalagem pode, por exemplo, conter uma folha de metal ou plástica,
20 por exemplo, uma embalagem em blister. A embalagem ou o dispositivo dispensador pode ser acompanhado por instruções para administração. A embalagem ou o dispensador também pode ser acompanhado por um aviso associado ao recipiente na forma prescrita por um órgão governamental que regula a
25 fabricação, o uso ou a venda de substâncias farmacêuticas, o qual reflete a aprovação pelo órgão da forma do fármaco para administração humana ou veterinária. Esse aviso, por exemplo, pode ser a rotulagem aprovada pelo FDA ("U.S. Food and Drug Administration" - agência governamental americana
30 que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis, drogas

e cosméticos) para fármacos de prescrição, ou a bula aprovada do produto. As composições que contêm um composto aqui fornecido formulado em um veículo farmacêutico compatível também podem ser preparadas, colocadas em um recipiente apropriado e rotuladas para o tratamento de uma condição indicada.

Ensaaios

Várias técnicas podem ser usadas para avaliar a entrada capacitiva de cálcio e a sinalização de cálcio nas células. Essas técnicas incluem, sem limitação, eletrofisiologia patch clamp (medida de íons cálcio ou outros íons através de membranas celulares, por exemplo, membranas plasmáticas), medidas da capacitância (permitem que a exocitose seja acompanhada no nível de células únicas), imagens de cálcio usando corantes fluorescentes, que permitem que os padrões de movimento de cálcio dentro do citoplasma sejam rastreados, transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET) permite que interações proteína-proteína sejam avaliadas, e métodos de biologia molecular que permitem a manipulação dos níveis de expressão de proteínas de interesse.

Uma ampla variedade de métodos de ensaio pode ser usada para examinar a modulação do cálcio intracelular por compostos de Fórmulas (I)-(V). Esses ensaios incluem ensaios *in vitro* baseados em células, além de modelos animais *in vivo*. Quaisquer ensaios que detectem, monitorem ou meçam um efeito sobre o cálcio intracelular, incluindo eventos mediados pela entrada de cálcio, podem ser usados. Esses ensaios incluem, sem limitação, ensaios que monitoram, medem e/ou detectam níveis do cálcio

intracelular, modulação de níveis de cálcio e movimento de cálcio para dentro, para fora ou dentro de células e organelas intracelulares. Os ensaios também podem incluir o monitoramento, medição e/ou detecção dos eventos mediados pela entrada de cálcio e de moléculas envolvidas em eventos mediados pela entrada de cálcio como, por exemplo, sem limitação, moléculas de transdução de sinal, fatores da transcrição, moléculas secretadas e outras moléculas que são afetadas por alterações na homeostasia de cálcio. Os ensaios incluem, sem limitação, aqueles aqui descritos e aqueles descritos nas Publicações de Patente U.S. N° 2007/0031814 e WO 07/081804, aqui incorporadas por referência.

Células e modelos de células

Para testes *in vitro* da modulação do cálcio intracelular por compostos de Fórmulas (I)-(V), está disponível uma ampla variedade de tipos de célula para esses ensaios. Em uma modalidade em particular, a célula é aquela na qual ocorre a entrada capacitiva de cálcio ou que pode ser manipulada de tal modo que a entrada capacitiva de cálcio ocorra na célula. Em modalidades particulares, a célula contém uma ou mais proteínas envolvidas na modulação do cálcio intracelular (e, em particular, está envolvida, participa e/ou permite a entrada capacitiva de cálcio, movimento de cálcio para dentro, para fora ou dentro de uma organela intracelular ou estoque de cálcio, modulação de níveis de cálcio em uma organela intracelular ou estoque de cálcio (por exemplo, retículo endoplasmático) e/ou tamponamento de cálcio), tais como aquelas aqui fornecidas. Em modalidades particulares, as proteínas incluem proteínas

STIM (incluindo STIM-1, STIM-2, DSTIM e proteína CSTIM) e/ou proteínas Orai (Orai-1, Orai-2, Orai-3). A célula pode expressar endogenamente a(s) proteína(s) ou expressar recombinantemente a(s) proteína(s).

5 As células para uso nos métodos podem ser de qualquer espécie. Em uma modalidade, as células podem ser células eucarióticas. Em uma modalidade, as células podem ser células de leveduras, de insetos (por exemplo, *Drosophila* ou *Anopheles*) ou células mamíferas. Células mamíferas
10 incluem, sem limitação, células de roedores (por exemplo, camundongo, rato e hamster), de primatas, de macacos, de cães, bovinas, de coelho e humanas. Vários tipos de células podem ser usados nos métodos, incluindo, por exemplo, células neuronais, células do sistema nervoso, do cérebro,
15 células do sistema imunológico, por exemplo, linfócito T e células B, células primárias, células sanguíneas e hematopoiéticas, células estromais, células mielóides, células linfóides, e várias células tumorais e cancerosas. Células específicas incluem células de *Drosophila* Schneider
20 2 ou S2, células de rim embrionário humano (HEK293), células de leucemia basofílica de rato (RBL-2H3), células de Jurkat, células epiteliais, células de rabdomiossarcoma, células rabdóides, retinoblastoma células, células de neuroepitelioma, células de neuroblastoma, células de
25 osteossarcoma, fibroblastos, células do estroma da medula óssea, células de eritroleucemia e células linfoblásticas. Outras linhagens de células incluem HEK293 e 293T, CHO (incluindo CHO-K1), LTK-N2A, H6 e HGB. Muitas dessas células e linhagens de células estão disponíveis por meio
30 de depositórios de células como, por exemplo, a "American

Type Culture Collection" (ATCC, Manassas, Va.). Células primárias podem ser obtidas por isolamento de fontes de tecido.

Podem ser usadas células de uma linhagem de células conhecida, por exemplo, células de neuroblastoma SH-SY5Y, células de feocromocitoma PC12, células de neuroblastoma SK-N-BE(2)C ou SK-N-SH, células de neuroepitelioma humano SK-N-MC, células SMS-KCNR, células de neuroblastoma humano LAN-5, células de neuroblastoma humano GI-CA-N, células de neuroblastoma humano GOTO, células de neuroblastoma de camundongo Neuro 2a (N2A) e/ou células de neuroblastoma humano IMR 32, células de leucemia mielóide crônica (por exemplo, células humanas K562), células de leucemia promielocítica (por exemplo, células HL60) e células de linfoma histiocítico (por exemplo, células U937), células de linfoma de Burkitt (por exemplo, células CA46), células B (por exemplo, NALM6), células de leucemia linfoblástica aguda (por exemplo, células MOLT4), células T (por exemplo, células de Jurkat) e células precoces T-ALL (por exemplo, DU528).

Em uma modalidade, a escolha de uma célula para uso em um ensaio *in vitro* para testar a modulação do cálcio intracelular por compostos aqui descritos envolve várias considerações, incluindo, por exemplo, uma proteína particular que está sendo usada no método e um aspecto ou atividade de modulação particular do cálcio intracelular que está sendo monitorado ou avaliado no método.

Em uma modalidade, a modulação do cálcio intracelular por um composto aqui descrito, ou (XIIIA), é examinada por monitoramento ou avaliação do efeito sobre a entrada

capacitiva de cálcio. As células tipicamente usadas nesses métodos exibem entrada capacitiva de cálcio naturalmente ou por meio da manipulação das células. As células que endogenamente exibem entrada capacitiva de cálcio incluem
5 algumas células excitáveis e a maioria das células não excitáveis, e podem ser identificadas usando métodos aqui descritos e/ou reconhecidos no campo.

Em uma modalidade, pode ser desejável utilizar uma célula que contém componentes de sinalização e sistemas
10 mensageiros que podem efetuar a liberação de cálcio dos estoques intracelulares. Por exemplo, células que contém componentes de sistemas de ativação fosfolipase C (PLC) mediada por receptor podem ser usadas para ativação fisiológica (por meio de geração de IP_3) de depleção de
15 estoques para facilitar o monitoramento da entrada capacitiva de cálcio. A ativação de PLC mediada por receptor ocorre por meio de mecanismos de acoplamento distintos: ativação de PLC- β por receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e ativação de PLC- γ por receptores de
20 tirosina quinase e tirosina quinases não receptoras. Dessa forma, células que contém um sistema de ativação de PLC mediada por receptor podem ser monitoradas ou avaliadas quanto à entrada capacitiva de cálcio mediante ativação por agonista de um ou mais receptores que sabidamente
25 participam no sistema (veja, por exemplo, Bouron (2000) *FEBS Lett.* 470: 269-272; Millar e cols. (1995) *J. Exp. Biol.* 198: 1.843-1.850; Yagodin e cols. (1998) *Cell Calcium* 23: 219-228; Yagodin e cols. (1999) *Cell Calcium* 25: 429-438; e Patterson e cols. (2002) *Cell* 111: 1-20).

30 Uma avaliação do cálcio intracelular após tratamento

com um composto aqui descrito pode ser feita sob diversas condições. As condições podem ser selecionadas para avaliar o efeito do agente de teste sobre um aspecto específico do cálcio intracelular. Por exemplo, reagentes e condições são
5 usados para avaliar especificamente a entrada capacitiva de cálcio, os níveis de repouso de cálcio citosólico, o tamponamento de cálcio e os níveis de cálcio e captação ou liberação de cálcio por organelas intracelulares. Os níveis de repouso de cálcio citosólico, os níveis de cálcio de
10 organelas intracelulares e o movimento de cátions podem ser avaliados usando qualquer um dos métodos aqui descritos ou reconhecidos no campo. Esses métodos de avaliação da modulação do cálcio intracelular incluem, sem limitação, medições baseadas em indicador sensível ao cálcio, por
15 exemplo, fluo-3, mag-fura 2 e aequorina direcionada ao ER, medições baseadas em cálcio marcado (por exemplo, $^{45}\text{Ca}^{2+}$) e medições eletrofisiológicas. Aspectos particulares do fluxo de íons que podem ser avaliados incluem, sem limitação, uma redução (incluindo eliminação) na quantidade de fluxo de
20 íons, propriedades biofísicas alteradas da corrente de íons e sensibilidades alteradas do fluxo aos ativadores ou inibidores de processos de fluxo de cálcio como, por exemplo, entrada capacitiva de cálcio. Reagentes e condições para uso para avaliar especificamente o movimento
25 de cálcio mediado por receptor e o movimento de cálcio operado por segundo mensageiro também estão disponíveis.

Avaliação de entrada capacitiva de cálcio

Em um aspecto, os compostos aqui descritos são adicionados às células sob condições que permitem que
30 ocorra a entrada capacitiva de cálcio a fim de avaliar os

efeitos das Fórmulas (I)-(XIV) sobre a entrada capacitiva de cálcio. Essas condições são aqui descritas e são reconhecidas no campo.

Por exemplo, em um método, as células podem ser
5 tratadas para reduzir os níveis de cálcio de estoques de cálcio intracelular e depois analisadas quanto a evidências de influxo de íons (por exemplo, cálcio) em resposta a ele na presença de um composto aqui descrito. Técnicas para redução dos níveis de cálcio de estoques intracelulares e
10 para a análise de células quanto a evidências de influxo de íons (por exemplo, cálcio) são reconhecidas no campo e aqui descritas.

Em outros métodos, a análise eletrofisiológica de correntes através de um pedaço de membrana plasmática
15 destacado da célula ou uma vesícula da membrana fora da célula pode ser usada para detectar ou monitorar correntes capacitivas do canal (por exemplo, I_{SOC} , I_{CRAC}) na presença de um composto aqui descrito.

Avaliação de eventos mediados pela entrada de cálcio

20 São conhecidas várias moléculas envolvidas nas vias reguladas por cálcio. A avaliação de moléculas envolvidas em eventos mediados pela entrada de cálcio pode ser usada para monitorar o cálcio intracelular, e pode ser usada, por exemplo, em ensaios de avaliação aqui descritos para
25 monitorar os efeitos dos compostos aqui apresentados. Exemplos de ensaios incluem, sem limitação, ensaios que detectam ou determinam a presença, os níveis, alteração dos níveis, produção, modificação (por exemplo, fosforilação e desfosforilação), translocação, degradação e atividade de
30 moléculas envolvidas em eventos mediados pela entrada de

cálcio (veja, por exemplo, Trevillyan e cols. (2001), *J. Biol. Chem.* 276: 48.118-26). Os ensaios aqui descritos podem ser usados com células que foram tratadas ou colocadas em contato com um composto aqui apresentado, ou
5 que expressam uma quantidade alterada de uma molécula de teste (por exemplo, uma proteína envolvida na regulação de cálcio, incluindo uma proteína STIM, uma proteína Orai), ou com células de controle. Os ensaios também podem ser realizados em células que foram estimuladas com um ativador
10 fisiológico ou não fisiológico, ou em células não estimuladas. A seguir, serão apresentados ensaios representativos para moléculas envolvidas em eventos mediados pela entrada de cálcio, os quais são apenas exemplares. Outros ensaios para essas moléculas e ensaios
15 para outras moléculas envolvidas em eventos mediados pela entrada de cálcio também podem ser empregados em qualquer dos métodos de avaliação e/ou modulação aqui descritos.

Liberação de β -hexosaminidase

Em mastócitos, o influxo de Ca^{2+} resulta em
20 degranulação e liberação de mediadores inflamatórios como, por exemplo, heparina, histamina e enzimas como β -hexosaminidase. A detecção e/ou medição da liberação dessas moléculas pode, dessa forma, ser usada para monitorar o cálcio intracelular. Por exemplo, meios de mastócitos podem
25 ser coletados. Um substrato adequado para β -hexosaminidase (por exemplo, p-nitrofenil-acetil-glicosamida) pode então ser adicionado e a absorbância da mistura resultante avaliada para medir a quantidade relativa de atividade de β -hexosaminidase nas amostras (Funaba e cols. (2003) *Cell*
30 *Biol. International* 27: 879-85).

Atividade de CaN fosfatase dependente de cálcio/calmodulina

A fosfatase calcineurina (CaN) desfosforila várias proteínas, afetando sua atividade e localização. A
5 atividade de CaN pode ser avaliada por incubação de CaN purificada e de um substrato de CaN, por exemplo, um peptídeo radiomarcado que corresponde a uma sequência na subunidade RII de quinase cAMP-dependente, com ou sem um composto de Fórmulas (I)-(V) (veja Trevillyan e cols.
10 (2001), *J. Biol. Chem.* 276: 48.118-26). O nível de peptídeo radiomarcado e/ou a quantidade de fosfato inorgânico livre liberada podem ser medidos para avaliar a atividade de desfosforilação de CaN.

Atividade transcricional de NFAT

15 O fator da transcrição NFAT (fator nuclear de células T ativadas) regula diversos genes em resposta aos níveis de cálcio intracelular. Por exemplo, as proteínas de NFAT regulam a transcrição de genes de citocina envolvidos na resposta imune. Promotores de genes regulados por NFAT,
20 e/ou regiões e elementos reguladores desses genes, podem ser usados para monitorar a expressão regulada por NFAT e, desse modo, monitorar o cálcio intracelular. Podem ser construídas fusões de gene repórter com promotores regulados por NFAT ou elementos regulados por NFAT ligados
25 operacionalmente a um gene repórter como, por exemplo, luciferase, β -galactosidase, proteína verde fluorescente (GFP) ou qualquer outro repórter conhecido na técnica (veja, por exemplo, Pedido U.S. Publicado N° 2002-0034728). A quantidade de proteína repórter ou atividade é uma medida
30 da atividade de NFAT.

Fosforilação de NFAT

A ativação de NFAT é regulada primariamente por meio de sua fosforilação, o que, por sua vez, regula sua localização subcelular. Em células não estimuladas, NFAT é uma proteína citosólica hiperfosforilada. Uma elevação no Ca^{2+} intracelular, induzida por diversos mecanismos, aumenta a atividade da fosfatase Ca^{2+} -calmodulina-dependente, calcineurina. A calcineurina ativada desfosforila múltiplos resíduos de serina dentro da região reguladora da molécula de NFAT. NFAT é fosforilado novamente em resposta a diminuições nos níveis de Ca^{2+} ou inibição de CaN.

O estado de fosforilação de NFAT pode ser monitorado, por exemplo, por expressão de uma proteína de NFAT marcada de forma detectável em células, por exemplo, NFAT marcado com His6. NFAT marcado pode ser purificado das células usando cromatografia com Ni^{2+} e submetido a eletroforese em gel e coloração ou western blotting. As formas mais altamente fosforiladas de NFAT podem ser distinguidas por sua migração mais lenta. O estado de NFAT fosforilado pode ser usado como uma medida da ativação de NFAT (veja Trevillyan e cols. (2001), *J. Biol. Chem.* 276: 4.811 8-26).

Localização nuclear de NFAT

A localização de NFAT entre o citoplasma e o núcleo é regulada pelo estado de fosforilação de NFAT. A fosforilação de NFAT evita a localização nuclear por mascaramento da sequência de localização nuclear. A localização nuclear de NFAT pode ser monitorada, por exemplo, por expressão de NFAT marcado de forma fluorescente, por exemplo, GFP-NFAT, nas células. A

microscopia confocal pode ser usada para monitorar a localização nuclear do NFAT marcado (veja, Trevillyan e cols. (2001), *J. Biol. Chem.* 276: 48.118-26).

Secreção de citocina

5 A secreção de citocina, por exemplo, a secreção de IL-2, pode ser monitorada usando ensaios de detecção de proteína. Por exemplo, o sobrenadante pode ser coletado de células imunes. Um ensaio ELISA ou outro formato adequado com anticorpos para IL-2 pode ser usado para detectar e/ou
10 medir a quantidade de IL-2 secretada, comparada com células de controle. A secreção de outras citocinas, por exemplo, TNF- α , também pode ser detectada em ensaios similares.

Expressão de citocina

A expressão de citocinas, por exemplo, sem limitação,
15 IL-2, pode ser avaliada direta ou indiretamente nas células. Por exemplo, em métodos indiretos, um promotor de IL-2 pode ser ligado operacionalmente a um gene repórter, por exemplo, luciferase ou β -galactosidase, e a construção repórter introduzida nas células. A expressão do gene
20 repórter pode ser monitorada e comparada com a expressão gênica em células de controle (veja, Trevillyan e cols. (2001), *J. Biol. Chem.* 276: 48.118-26). Alternativamente, a expressão de mRNA ou proteína de IL-2 endógena ou recombinante pode ser avaliada.

25 Proliferação de células T

Citocinas, por exemplo, IL-2, são necessárias para proliferação de células T em resposta a um mitógeno ou à aloestimulação de antígeno e, dessa forma, a proliferação de células T está alterada por mudanças na expressão ou
30 secreção de citocina. As células T podem ser induzidas, por

exemplo, com concanavalina A ou linfócitos alorreativos, e a proliferação de células T medida, por exemplo, por submissão das células a um pulso de ^3H -timidina e medição da incorporação de ^3H -timidina (veja Trevillyan e cols. (2001), *J. Biol. Chem.* 276: 48.118-26).

Em algumas modalidades, a modulação (por exemplo, inibição ou redução) de SOCE por compostos aqui apresentados é determinada por avaliação de qualquer um dos seguintes critérios:

- a. há inibição direta de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ aumentado, como medido por um indicador de cálcio;
- b. há uma inibição direta de ISOC ou I_{CRAC} , como medido por *patch clamp*;
- c. há inibição de funções de sinalização downstream como, por exemplo, atividade de calcineurina, localização subcelular de NFAT, fosforilação de NFAT, e/ou produção de citocina, por exemplo, IL-2; ou
- d. há modificações na proliferação celular, diferenciação celular e/ou de vias de sinalização apoptóticas induzidas por ativação.

Modelos animais

Modelos animais que podem ser usados em modalidades dos métodos ainda incluem animais, por exemplo, sem limitação, animais não humanos, que possuem, em pelo menos algumas de suas células, uma alteração ou defeito ou funcionamento aberrante de um processo celular que se baseia ou é regulado pelo cálcio intracelular. Processos celulares que se baseiam ou são regulados pelo cálcio intracelular incluem, por exemplo, ativação celular, expressão gênica, tráfego celular e apoptose.

Doenças/distúrbios que envolvem defeitos que podem ser pelo menos parcialmente compensados pela modulação do cálcio intracelular incluem, sem limitação: distúrbios autoimunes, incluindo artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, síndrome de Sjögren (citocinas associadas à invasão de linfócitos de células epiteliais salivares podem reduzir a mobilização de cálcio em células da parótida; além disso, ativação de células T, incluindo ativação de fatores da transcrição, expressão de genes de citocina e proliferação celular, depende da elevação sustentada do nível de cálcio intracelular fornecida pelo influxo capacitivo de cálcio), asma (a entrada capacitiva de cálcio pode ter um papel importante na mediação da constrição brônquica e proliferação de células de músculo liso brônquico), glomerulonefrite e inflamação glomerular (alterações no cálcio intracelular, por exemplo, por entrada capacitiva de cálcio, sinal de adesão de monócitos em um modelo de cocultura de inflamação glomerular).

Os tipos de modelos animais incluem, sem limitação, animais não humanos, por exemplo, invertebrados e vertebrados não humanos e mamíferos não humanos, roedores (por exemplo, camundongos, rato e hamster), vacas, galinhas, porcos, cabras, cães, carneiros, insetos, *Drosophila*, nematódeos, vermes, *C. elegans*, macacos, gorilas e outros primatas.

Modelos animais incluem animais transgênicos e não transgênicos. Um exemplo de um modelo animal desse tipo que pode ser usado em modalidades particulares dos métodos é um modelo em roedor de hiperreatividade das vias aéreas (AHR), uma característica da asma. Esse modelo pode ser gerado,

por exemplo, por sensibilização por meio de imunização com ovalbumina, seguida por exposição à ovalbumina em aerossol e ataque por estimulação colinérgica (por exemplo, por meio da administração de metacolina ou acetilcolina) (veja, por exemplo, Xu e cols. (2002) *J. Appl. Physiol.* 93: 1.833-1.840; Humbles e cols. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99: 1.479-1.484). A hiperreatividade das vias aéreas (que pode ser avaliada com o uso de métodos como, por exemplo, usando pletismografia barométrica para registrar curvas de pressão respiratória e por meio da medida de parâmetros pulmonares como, por exemplo, condutância pulmonar e complacência pulmonar) pode ser avaliada e comparada em animais tratados e não tratados com um composto aqui apresentado. Um exemplo adicional de um modelo animal que pode ser usado em modalidades particulares dos métodos é um modelo em roedor de glomerulonefrite mesangial proliferativa, que pode ser gerado, por exemplo, por administração de anticorpo anti-Thi1.1 (veja, por exemplo, Jefferson e Johnson (1999) *J. Nephrol.* 12: 297-307). Diversos parâmetros indicativos de glomerulonefrite ou disfunção renal (por exemplo, proliferação de células mesangiais, pressão sanguínea, excreção urinária de proteína, depuração de creatinina, índice de glomeruloesclerose e outros parâmetros) podem ser avaliados e comparados em animais tratados e não tratados com agente de teste. O camundongo diabético não obeso (NOD), uma cepa endogâmica de camundongo que desenvolve espontaneamente um diabetes autoimune que compartilha muitas características imunogenéticas com diabetes melito tipo I, é outro exemplo de um modelo animal que pode ser usado em uma modalidade particular dos métodos. Esses

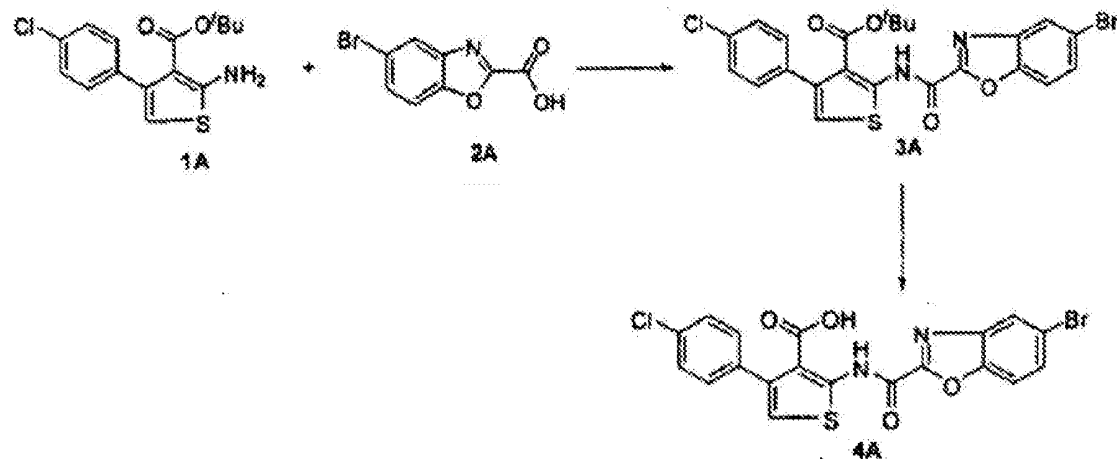
camundongos também manifestam muitas características de exocrinopatia autoimune (por exemplo, síndrome de Sjögren), incluindo declínio da função secretora do tecido exócrino (veja, por exemplo, Humphreys-Beher e Peck (1999) *Arch. Oral Biol.* 44 Supl. 1: S21-25 e Brayer e cols. (2000), *J. Rheumatol.* 27: 1.896-1.904). Características relevantes para a síndrome de Sjögren (por exemplo, infiltrados linfocíticos em glândulas exócrinas (por exemplo, glândulas salivares e lacrimais), presença de células dendríticas e macrófagos em glândulas submandibulares, integridade da glândula lacrimal pela medida de secreção lacrimal basal e estimulada, taxas de fluxo de saliva e atividade de amilase) podem ser avaliadas e comparadas em animais tratados e não tratados com um composto aqui descrito. Um modelo animal (por exemplo, roedor) de doença autoimune também pode ser usado em modalidades particulares dos métodos. Esses animais incluem modelos em ratos disponíveis pelo "Autoimmune Rat Model Repository and Development Center" do "National Institutes of Health" (NIH) (Bethesda, Md.; acessível em www.ors.od.nih.gov/dirs/vrp/ratcenter). Um modelo em rato de artrite reumatóide (RA) e doenças autoimunes crônicas/inflamatórias relacionadas é o modelo de artrite induzida por colágeno (CIA) (veja, por exemplo, Griffiths e Remmers (2001) *Immunol. Rev.*, 184: 172-183). Fenótipos característicos de doença autoimune (por exemplo, níveis alterados de reatividade imune aos auto-antígenos, inflamação crônica de órgãos-alvo que expressam auto-antígeno e ativação e participação de células mononucleares invasoras e fibroblastos teciduais em dano de órgão) podem ser avaliados e comparados em animais tratados e não

tratados com um composto aqui apresentado. Um modelo animal (por exemplo, roedor) de dor neuropática ou inflamatória também pode ser usado em uma modalidade particular dos métodos. Por exemplo, um modelo em rato de dor neuropática envolve o desenvolvimento de alodinia tátil (resposta exagerada a estímulos normalmente inócuos) após ligação de nervos espinais lombares (veja, por exemplo, Chaplan e cols. (1994) *J. Neurosci. Methods* 53: 55-63 e Luo e cols. (2001) *J. Neurosci.* 21: 1.868-1.875). A alodinia tátil, um traço característico de dor neuropática, pode ser avaliada (por exemplo, por avaliação do limiar de retirada da pata em resposta à aplicação de pressão) e comparada em animais tratados e não tratados com um composto aqui descrito.

EXEMPLOS

Estes exemplos são fornecidos apenas para fins ilustrativos e não limitam o escopo das reivindicações aqui fornecidas. Os materiais de partida e reagentes usados para a síntese dos compostos aqui descritos podem ser sintetizados ou podem ser obtidos de fontes comerciais como, por exemplo, sem limitação, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka e Fischer Scientific.

Exemplo A: Síntese de terc-butil 2-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxilato (3A)

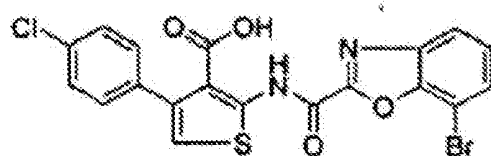


A uma suspensão de ácido 5-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxílico (2A, 60 mg, 0,25 mmol) em DCM (5 ml) em temperatura ambiente, foi adicionado cloreto de oxalila (0,2 ml) e quantidade catalítica de DMF. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. O solvente foi removido sob vácuo até seco. O resíduo foi dissolvido em DCM (5 ml), seguido por adição de terc-butil 2-amino-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxilato (1A, 62 mg, 0,2 mmol) e DIEA (0,3 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (5 ml), lavada com HCl aquoso 1 N (3 x 5 ml), água (1 x 5 ml), NaOH aquoso 1 N (3 x 5 ml) e seca sobre sulfato de sódio anidro. O agente secante foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob vácuo para gerar 3A analiticamente puro que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS: calculado para $C_{23}H_{18}BrClN_2O_4S$: 532 (M+1); encontrado: 532.

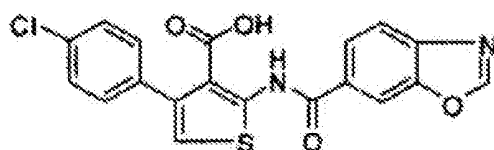
Exemplo B: Síntese de ácido 2-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico (4A)

A uma solução de 3A em DCM (2 ml) em temperatura ambiente, foi adicionado TFA (2 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi suspenso em DCM (1 ml). O sólido foi coletado por filtração, lavado com DCM (3 x 1 ml) e seco, para gerar 4A. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,12 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 12,80 (bs, 1H), 13,44 (b, 1H).

Usando procedimentos similares, os seguintes compostos foram preparados.



Ácido 2-(7-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,12 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 12,81 (s, 1H), 13,40 (b, 1H).

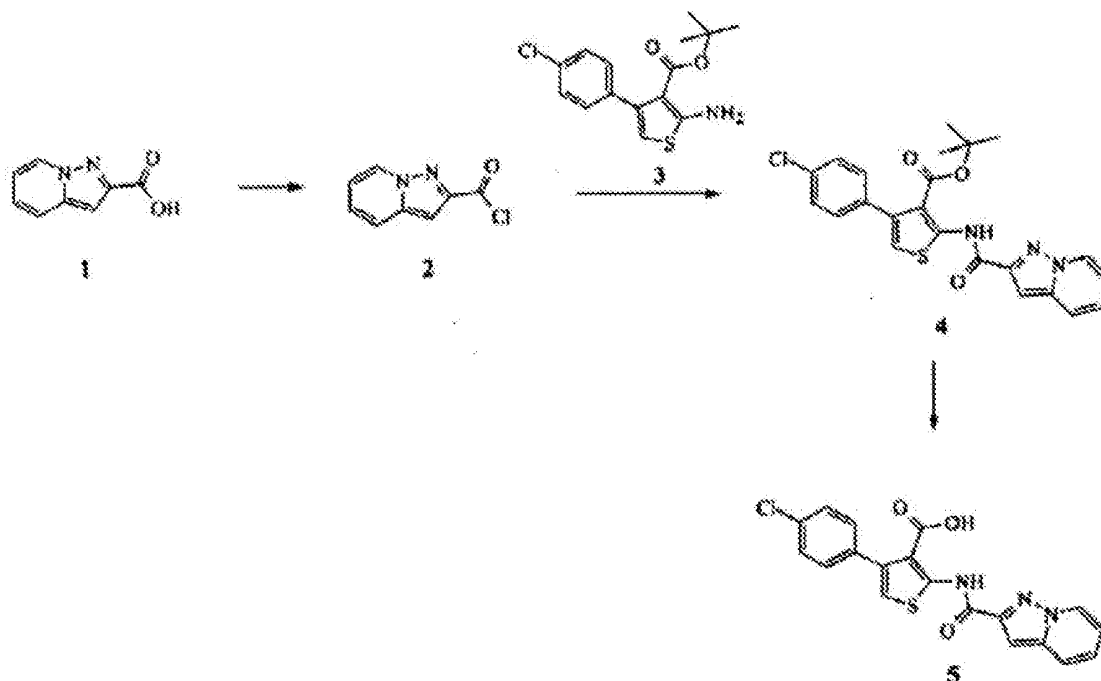


10

Ácido 2-(benzo[d]oxazo-6-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,02 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 13,35 (bs, 1H).

15

Exemplo C: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(8-hidropirazolo[1,5-a]piridina-2-ilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico (5):



20

25

30

A uma solução de ácido 8-hidropirazolo[1,5-a]piridina-carboxílico (1) (41 mg, 0,25 mmol) em 2 ml de DCM, foi adicionado cloreto de oxalila (210 µl, 10 eq), seguido por adição de cat. DMF. A solução resultante foi agitada por 3 h em temperatura ambiente, antes de ser evaporada até seca. O cloreto ácido bruto 2 foi dissolvido em 2 ml de DCM. À solução acima, foram adicionados aminotiofeno 3 (61 mg, 0,2 mmol), DMAP (2 mg) e DIEA (110 µl). Após ser agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente, a reação foi desenvolvida com NaHCO₃ aquoso. A camada de DCM foi separada, concentrada e depois submetida à purificação por HPLC preparativa de fase reversa para gerar 66,8 mg do intermediário t-Bu éster 4, que foi subsequentelemente agitado em TFA/DCM (1:1, 3 ml) em temperatura ambiente por 2 h. Após evaporado até seco, o resíduo foi dissolvido em DMF e submetido à purificação por HPLC preparativa de fase reversa. O composto do título 5 foi isolado como um sólido marrom claro (60,3 mg, rendimento global: 75,8%). LC-MS: calculado 397,83; observado M= 397,82.

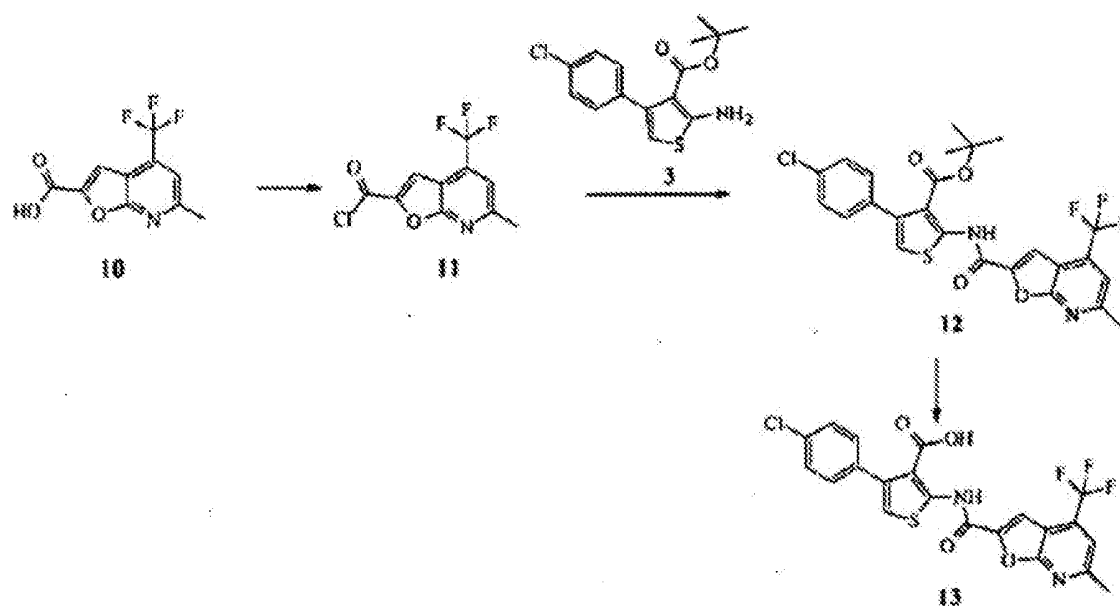
Exemplo D: Síntese de ácido 4-(4-bromofenil)-2-(8-hidropirazolo[1,5-a]piridina-2-ilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico

O composto do título foi feito partindo similarmente de ácido 8-hidropirazolo[1,5-a]piridina-carboxílico (1) (41 mg, 0,25mmol) e t-butil 2-amino-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxilato (71 mg, 0,2 mmol). Rendimento: 70,8 mg como um sólido branco (rendimento global: 80%). LC-MS: calculado M = 442,29; observado M = 441,71.

Exemplo E: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(indolizina-2-ilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico

O composto do título foi feito partindo similarmente de ácido indolizina-carboxílico (20 mg, 0,12 mmol) e t-butil 2-amino-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxilato (3) (37 mg, 0,12 mmol). Rendimento: 13,9 mg como um sólido amarelo (rendimento global: 29,2%).

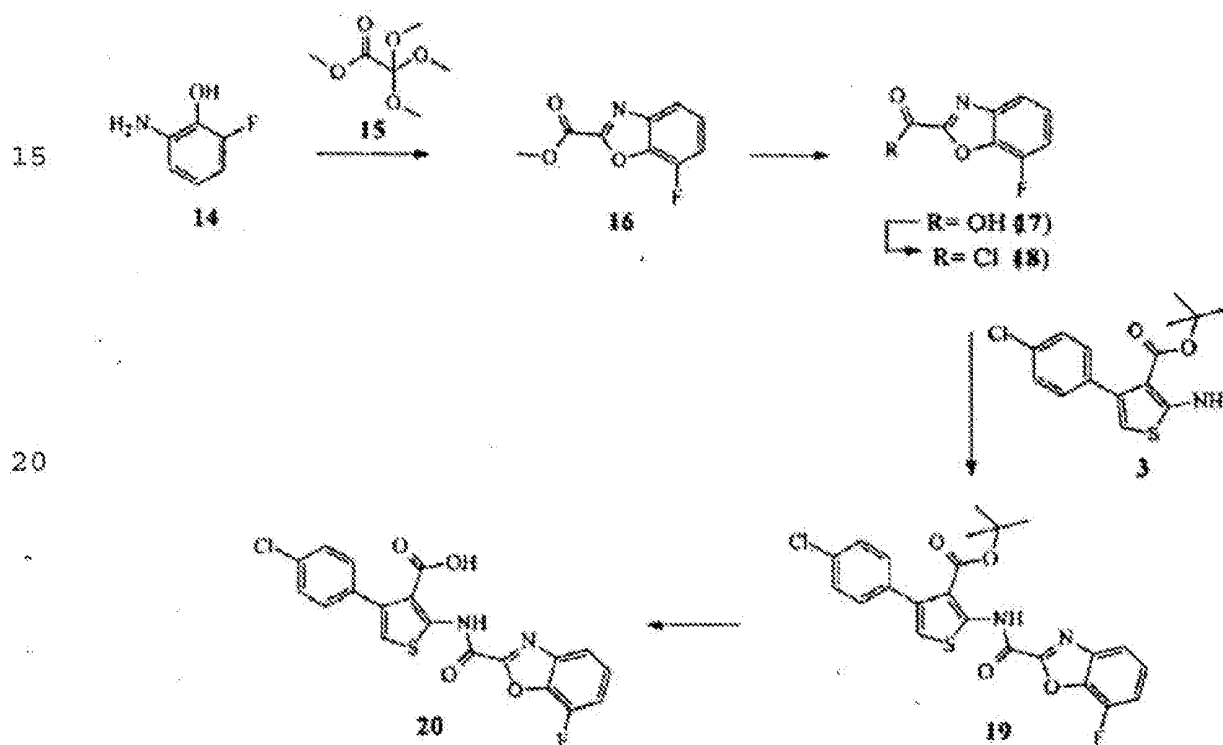
Exemplo F: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil-2-{6-metil-4-(trifluormetil)furano[2,3-b]piridina-2-ilcarbonilamino}tiofeno-3-carboxílico (13)



A uma solução de ácido 6-metil-4-(trifluormetil)furano[2,3-b]piridina-2-carboxílico (10) (61 mg, 0,25 mmol) em 2 ml de DCM, foi adicionado cloreto de oxalila (210 μ l, 10 eq) seguido por adição de cat. DMF. A solução resultante foi agitada por 3 h em temperatura ambiente, antes de ser evaporada até seca. O cloreto ácido bruto 11 foi dissolvido em 2 ml de DCM. À solução acima, foram adicionados aminotiofeno 3 (61 mg, 0,2 mmol), DMAP (2 mg) e DIEA (110 μ l). Após ser agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente, a reação foi desenvolvida com NaHCO_3 aquoso. A camada de DCM foi separada,

concentrada e depois submetida à purificação por HPLC preparativa de fase reversa para gerar 100 mg do intermediário t-Bu éster 12, que foi subseqüentemente agitado em TFA/DCM (1:1, 3 ml) em temperatura ambiente por 0,5 h. Após evaporado até seco, o resíduo foi dissolvido em DMF e submetido à purificação por HPLC preparativa de fase reversa. O composto do título 13 foi isolado como um sólido amarelo (52,4 mg, rendimento global: 54,5%). LC-MS: calculado M = 480,84; observado M = 521,22, 480,73.

10 **Exemplo G: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil-2-[(7-fluorbenzoxazol-2-il)carbonilamino]tiofeno-3-carboxílico (20)**



Uma solução de 2-amino-6-fluorfenol (14) (254 mg, 2 mmol) e metil 2,2,2-trimetoxiacetato (15) (328 mg, 2 mmol) em 3 ml de MeOH foi aquecida em um reator de micro-ondas a 140°C por 1 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, formaram-se cristais. Filtração, seguida por

30

lavagem com MeOH, gerou 208 mg de metil 7-fluorbenzoxazol-2-carboxilato (16) como agulhas marrons. Rendimento: 53,3%. LC-MS: calculado M = 195,15; observado M = 195,96.

A uma solução de metil 7-fluorbenzoxazol-2-carboxilato (16) (78 mg, 0,4 mmol) em 5 ml de THF/MeOH/H₂O (5:4:1), foi adicionado 0,8 ml (2 eq) de solução aquosa NaOH 1 N. Após agitada em temperatura ambiente por 2 h, a mistura de reação foi neutralizada com HCl 1 N. A mistura foi concentrada até seca para gerar ácido bruto 17. O ácido bruto 17 foi suspenso em 4 ml de DCM, e 336 µl de cloreto de oxalila e cat. DMF foram adicionados. Após agitada em temperatura ambiente por 3 h, a mistura de reação foi evaporada até seca. O cloreto ácido bruto resultante 18 foi suspenso em 3 ml de DCM, seguido por adição de DIEA (150 µl) e DMAP (2 mg). Após agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente, a reação foi desenvolvida com NaHCO₃ aquoso. A camada de DCM foi separada, concentrada e depois submetida à purificação por HPLC preparativa de fase reversa para gerar 25 mg do intermediário t-Bu éster 19, que foi subsequente agitado em TFA/DCM (1:1, 3 ml) em temperatura ambiente por 1 h. Após evaporado até seco, o resíduo foi dissolvido em DMF e submetido à purificação por HPLC preparativa de fase reversa. O composto do título 20 foi isolado como um sólido amarelo (20,8 mg). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13,48 (bs, 1H), 12,94 (bs, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,40 (dd, 4H), 7,12 (s, 1H).

Exemplo H: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil-2-[(4-fluorbenzoxazol-2-il)carbonilamino]tiofeno-3-carboxílico

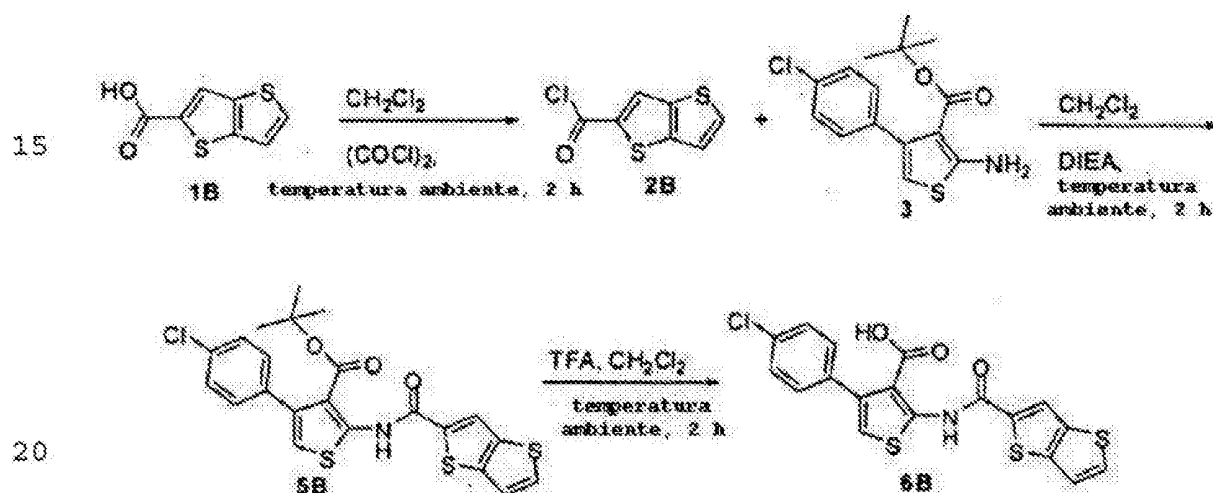
O composto do título foi feito similarmente, partindo de 2-amino-3-fluorfenol ao invés de 14. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ

13,5 (bs, 1H), 12,9 (bs, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,12 (s, 1H).

Exemplo I: Síntese de ácido 4-(4-bromofenil-2-[(4-fluorbenzoxazol-2-il)carbonilamino]tiofeno-3-carboxílico

O composto do título foi feito similarmente, partindo de 2-amino-3-fluorfenol ao invés de 14, e posteriormente usando t-butil 2-amino-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxilato ao invés de 3. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,5 (bs, 1H), 12,9 (bs, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,12 (s, 1H).

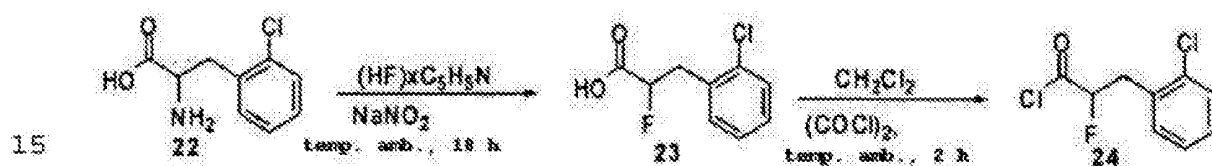
Exemplo J: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(tiofeno [2,3-d]tiofen-2-ilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico (6B)



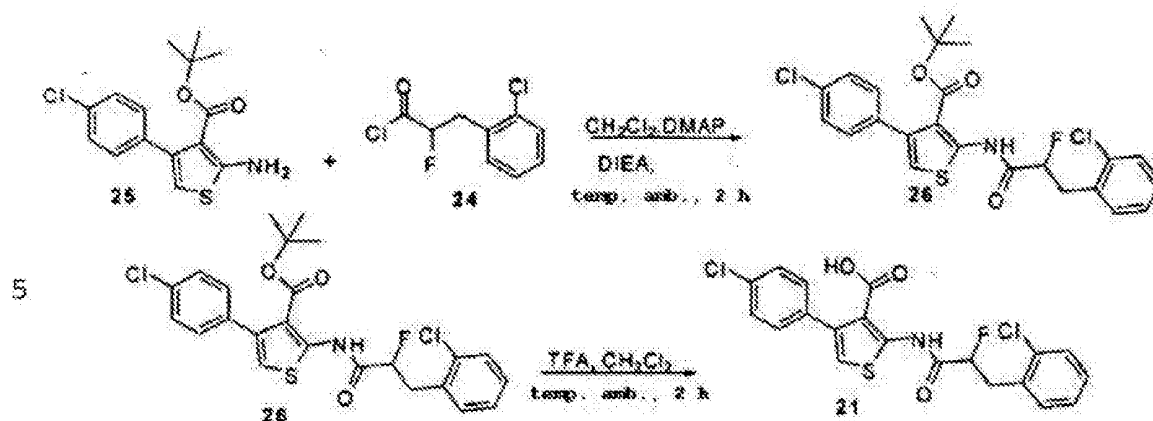
A uma solução de 1B (184 mg, 1 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml), foram adicionados cloreto de oxalila (254 mg, 2 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 24 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e seco. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml) e 3 (124 mg, 0,4 mmol) foi adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 520 mg, 4 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura de reação foi

extinta com NaHCO_3 saturado (10 ml) e o *terc*-butil éster 5B foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 6B (6 mg, 1,5%) foi obtido como um sólido branco.

10 **Exemplo K: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-[3-(2-clorofenil)-2-fluorpropanoilamino]tiofeno-3-carboxílico**
(21)

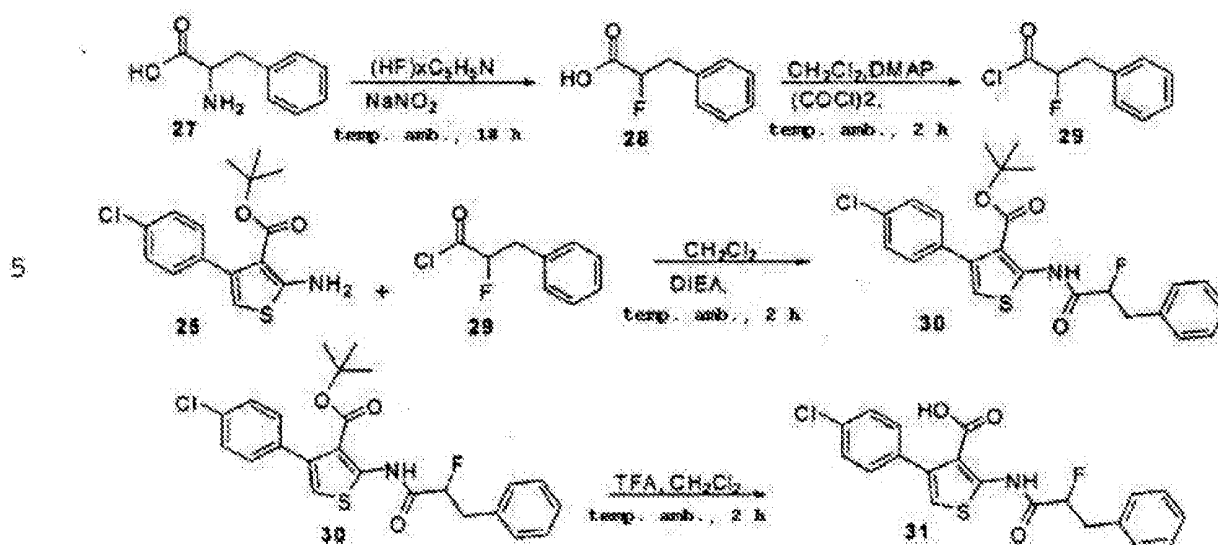


A uma solução do composto 22 (200 mg, 1 mmol) em 5 ml de piridínio poli(fluoreto de hidrogênio), foi lentamente adicionado, com boa agitação, nitrito de sódio (105 mg, 1,5 mmol). Após ser agitada em temperatura ambiente por 18 h, água (20 ml) foi adicionada. A solução resultante foi extraída com éter. A camada de éter foi lavada com NaOH 1 N. A camada aquosa foi acidificada com HCl e extraída com éter. A camada de éter foi seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido *in vacuo*. O produto bruto 23 (151 mg, 74%) foi usado na etapa seguinte, sem purificação adicional.



A uma solução de 23 (151 mg, 0,74 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml), foram adicionados cloreto de oxalila (190 mg, 1,5 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 18 mg, 0,15 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e seco. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e 25 (93 mg, 0,3 mmol) foi adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 390 mg, 3,0 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com NaHCO_3 saturado (10 ml) e o terc-butil éster 26 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 21 (15 mg, 12%) foi obtido como um sólido branco.

Exemplo L: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-flúor-3-fenilpropanoilamino)tiofeno-3-carboxílico (31)

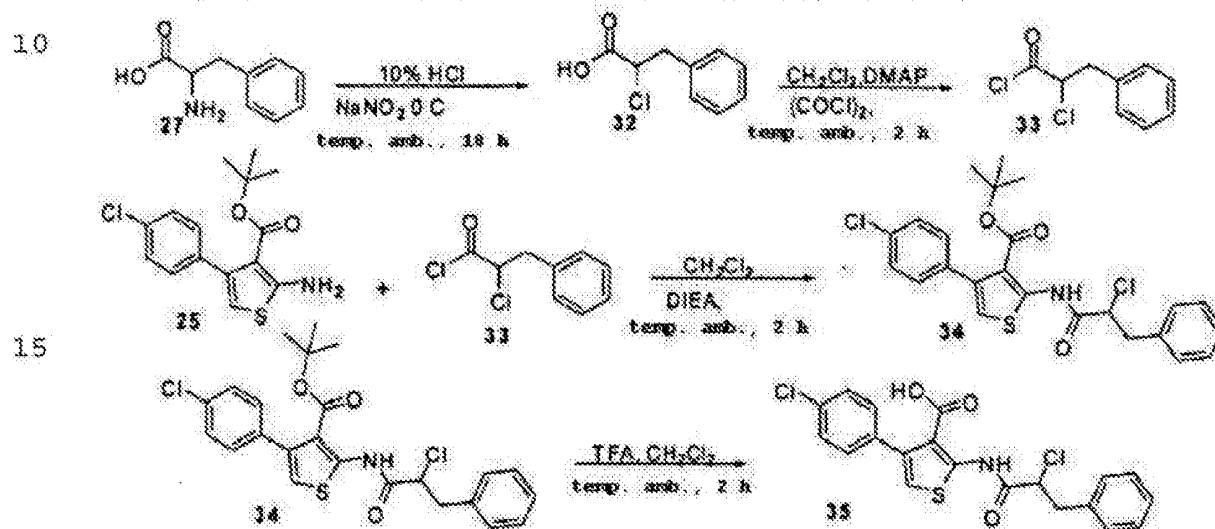


5
10
15
A uma solução do composto 27 (330 mg, 2 mmol) em 5 ml de piridínio poli(fluoreto de hidrogênio), foi lentamente adicionado, com boa agitação, nitrito de sódio (210 mg, 3 mmol). Após ser agitada em temperatura ambiente por 18 h, água (20 ml) foi adicionada. A solução resultante foi extraída com éter. A camada de éter foi lavada com NaOH 1 N. A camada aquosa foi acidificada com HCl e extraída com éter. A camada de éter foi seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido *in vacuo*. O produto bruto 28 (195 mg, 58%) foi usado na etapa seguinte, sem purificação adicional.

20
25
30
A uma solução de 28 (195 mg, 1,2 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml), foram adicionados cloreto de oxalila (295 mg, 2,3 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 24 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e seco. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml) e 4 (63 mg, 0,2 mmol) foi adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 390 mg, 3,0 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com NaHCO_3 saturado (10 ml) e o *tert*-butil éster 30 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2).

As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 31 (15 mg, 18%) foi obtido como um sólido branco.

Exemplo M: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-flúor-3-fenilpropanoilamino)tiofeno-3-carboxílico (35)



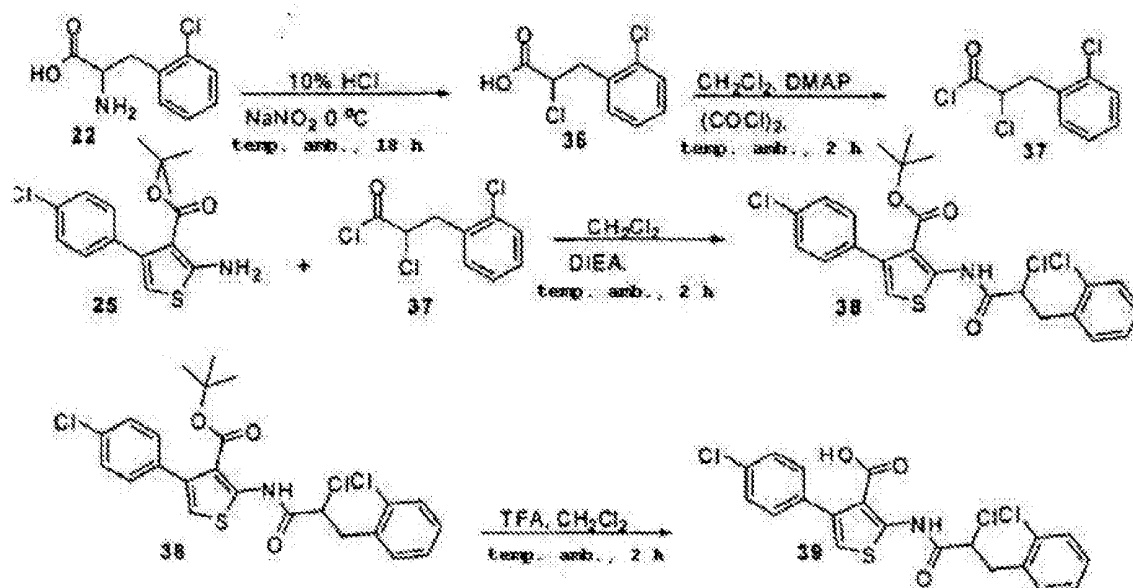
A uma solução resfriada do composto 27 (330 mg, 2 mmol) em 5 ml de HCl 10%, foi lentamente adicionado, com boa agitação, nitrito de sódio (210 mg, 3 mmol). A mistura de reação primeiro foi agitada por 3 h a 0°C e depois em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (20 ml) foi adicionada. A solução resultante foi extraída com éter. A camada de éter foi lavada com NaOH 1 N. A camada aquosa foi acidificada com HCl e extraída com éter. A camada de éter foi seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido *in vacuo*. O produto bruto 32 foi usado na etapa seguinte, sem purificação adicional.

A uma solução de 32 (2 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml), foram

adicionados cloreto de oxalila (508 mg, 4 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 24 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido in vacuo e seco. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml) e 25 (63 mg, 0,2 mmol) foi adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 1 g, 8 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com NaHCO_3 saturado (10 ml) e o *tert*-butil éster 34 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas in vacuo. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 35 (10 mg, 3%) foi obtido como um sólido branco.

Exemplo N: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-[3-(2-clorofenil)-2-cloropropanoilamino]tiofeno-3-carboxílico

(39)

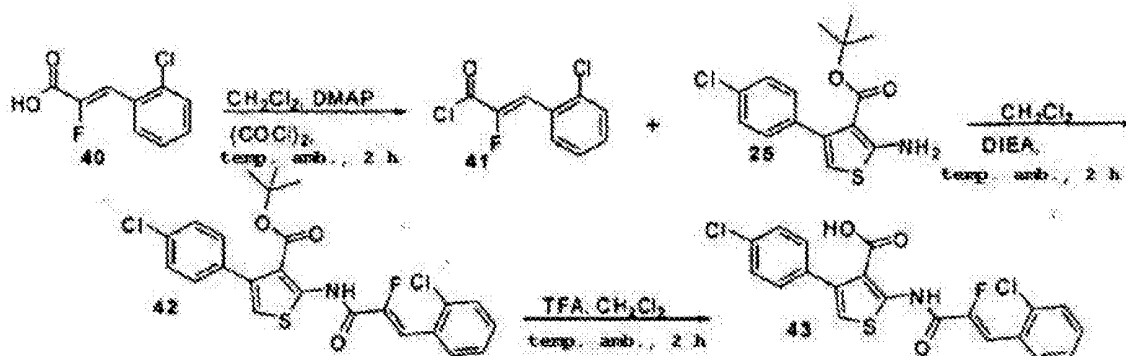


A uma solução resfriada do composto 22 (100 mg, 0,5 mmol) em 2 ml de HCl 10%, foi lentamente adicionado, com boa agitação, nitrito de sódio (520 mg, 0,75 mmol). A mistura de reação primeiro foi agitada por 3 h a 0°C e depois em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (20 ml) foi adicionada. A solução resultante foi extraída com éter. A camada de éter foi lavada com NaOH 1 N. A camada aquosa foi acidificada com HCl e extraída com éter. A camada de éter foi seca (Na₂SO₄). O solvente foi removido *in vacuo*. O produto bruto 36 (77 mg, 77%) foi usado na etapa seguinte, sem purificação adicional.

A uma solução de 36 (77 mg, 0,35 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml), foram adicionados cloreto de oxalila (89 mg, 0,7 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 8 mg, 0,07 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e seco. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2 ml) e 25 (43 mg, 0,14 mmol) foi adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 181 mg, 1,4 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com NaHCO₃ saturado (10 ml) e o *terc*-butil éster 38 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 39 (2 mg, 3%) foi obtido como um sólido branco.

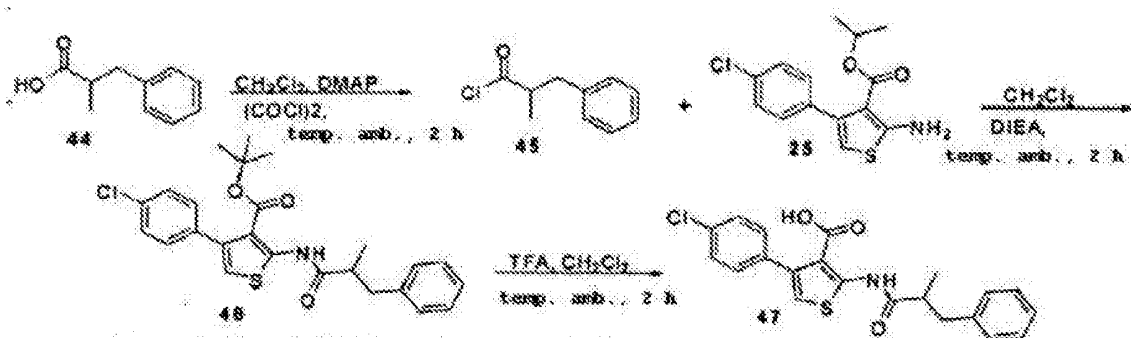
Exemplo 0: Síntese de ácido 2-(2-flúor-3-fenilprop-2-

enoilamino)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico (43)



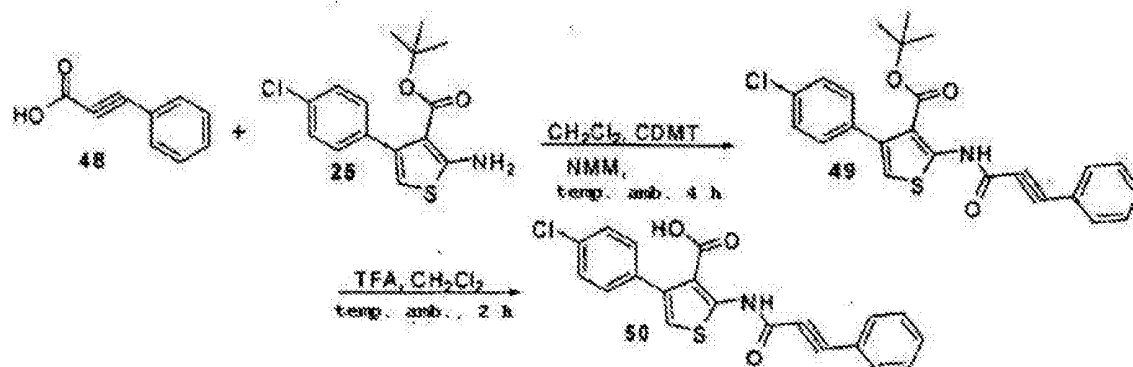
A uma solução de 40 (83 mg, 0,5 mmol) em CH_2Cl_2 (2
 10 ml), foram adicionados cloreto de oxalila (127 mg, 1 mmol)
 e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 12 mg, 0,1 mmol). A mistura
 de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O
 solvente foi removido *in vacuo* e seco. O resíduo foi
 dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml) e 25 (62 mg, 0,2 mmol) foi
 15 adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA,
 258 mg, 2 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o
 outro em temperatura ambiente. A mistura de reação foi
 extinta com NaHCO_3 saturado (10 ml) e o *terc*-butil éster 42
 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas
 20 combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O
 resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi
 adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura
 ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As
 frações contendo o produto desejado foram combinadas e
 25 concentradas. O Composto 43 (66 mg, 82%) foi obtido como um
 sólido branco.

Exemplo P: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-3-
 fenilpropanoilamino)tiofeno-3-carboxílico (47)



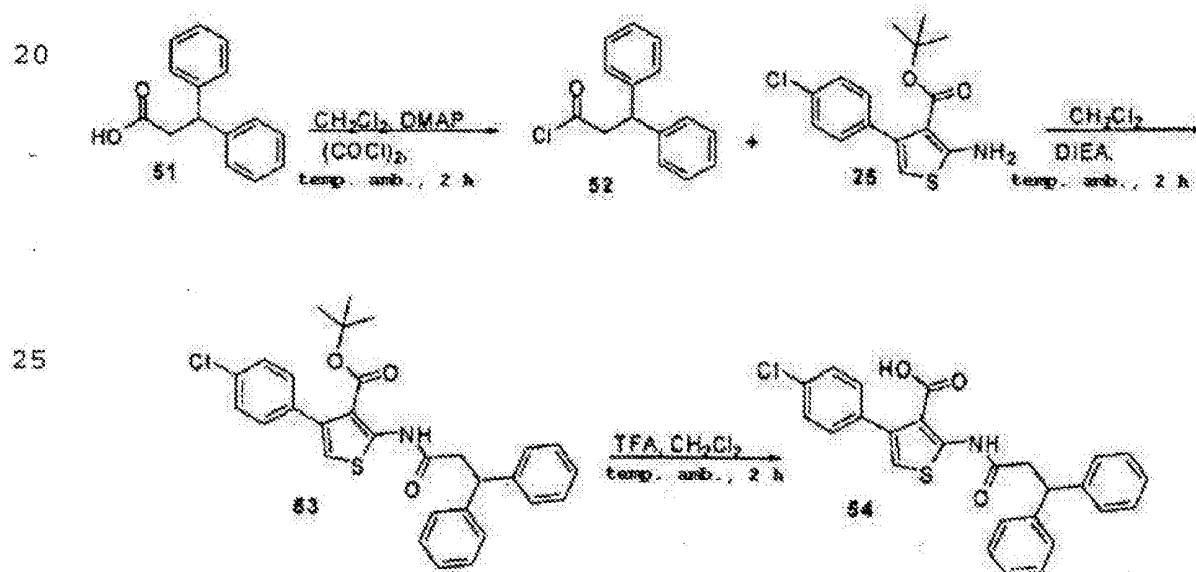
A uma solução de 44 (82 mg, 0,5 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml), foram adicionados cloreto de oxalila (127 mg, 1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 12 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e seco. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml) e 25 (62 mg, 0,2 mmol) foi adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 258 mg, 2 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com NaHCO_3 saturado (10 ml) e o *terc*-butil éster 46 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 47 (11 mg, 14%) foi obtido como um sólido branco.

Exemplo Q: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-fenilprop-2-inoilamino)tiofeno-3-carboxílico (50)



A uma solução de 48 (35 mg, 0,24 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml), foram adicionadas 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT, 42 mg, 0,24 mmol) e 4-metilmorfolino (NMM, 103 mg, 0,8 mmol). A mistura de reação foi agitada por 0,5 h em temperatura ambiente antes da adição de 25 (62 mg, 0,2 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com NaHCO_3 saturado (10 ml) e o terc-butil éster 46 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 50 (3,8 mg, 5%) foi obtido como um sólido branco.

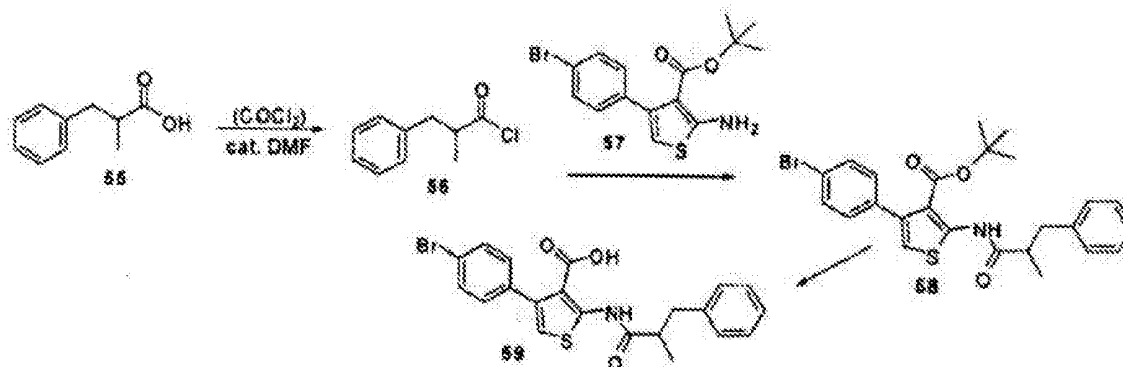
Exemplo R: Síntese de ácido 2-(3,3-difenilpropanoilamino)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico (54)



A uma solução de 51 (113 mg, 0,5 mmol) em CH_2Cl_2 (2

ml), foram adicionados cloreto de oxalila (127 mg, 1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 12 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e seco. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml) e 25 (62 mg, 0,2 mmol) foi adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 258 mg, 2 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com NaHCO_3 saturado (10 ml), e o *terc*-butil éster 53 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 54 (46 mg, 10%) foi obtido como um sólido branco.

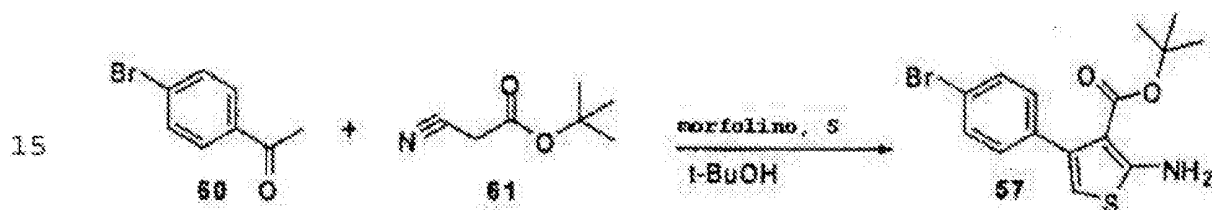
Exemplo 5: Síntese de ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2-metil-3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico (59)



Uma solução de aminotiofeno 57 (80 mg, 0,227 mmol), cloreto ácido 56 (52 μl , 1,5 eq), DMAP (5 mg) e DIEA (197 μl) em 2 ml de DCM foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Após desenvolvimento com NaHCO_3 ,

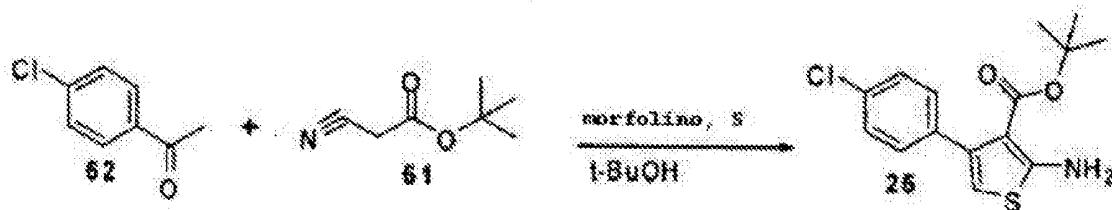
aquoso, a camada de DCM foi separada, concentrada e depois submetida à purificação com coluna sílica gel (12 g) usando gradiente 0-50% B (A: hexano; B: EA 50% em hexano) para gerar 114 mg do intermediário t-Bu éster 58. O éster acima
 5 58 foi agitado em TFA/DCM (1:1, 3 ml) em temperatura ambiente por 4 h. Após evaporado até seco, o resíduo foi dissolvido em DMF e submetido à purificação por HPLC preparatória de fase reversa. O composto do título 59 foi isolado como um sólido branco (52,9 mg, rendimento global:
 10 47,9%).

Exemplo T: Preparação de terc-butil 2-amino-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxilato (62)



S (12,06 g, 0,38 mol) e morfolino (39,5 ml, 0,38 mol) foram adicionados a uma solução de 60 (50 g, 0,25 mol) e 61 (54,78 ml, 0,38 mol) em t-BuOH (250 ml). A mistura foi
 20 aquecida até 60°C por 65 h. Após evaporação do t-BuOH, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE/EA = 100:1) para gerar 57 (14 g, 15,7% de rendimento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1,21 (s, 9H), 6,01-6,10 (m, 3H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,42-7,45 (m, 2H). LC-MS: 353,9 (m-1)⁺.

25

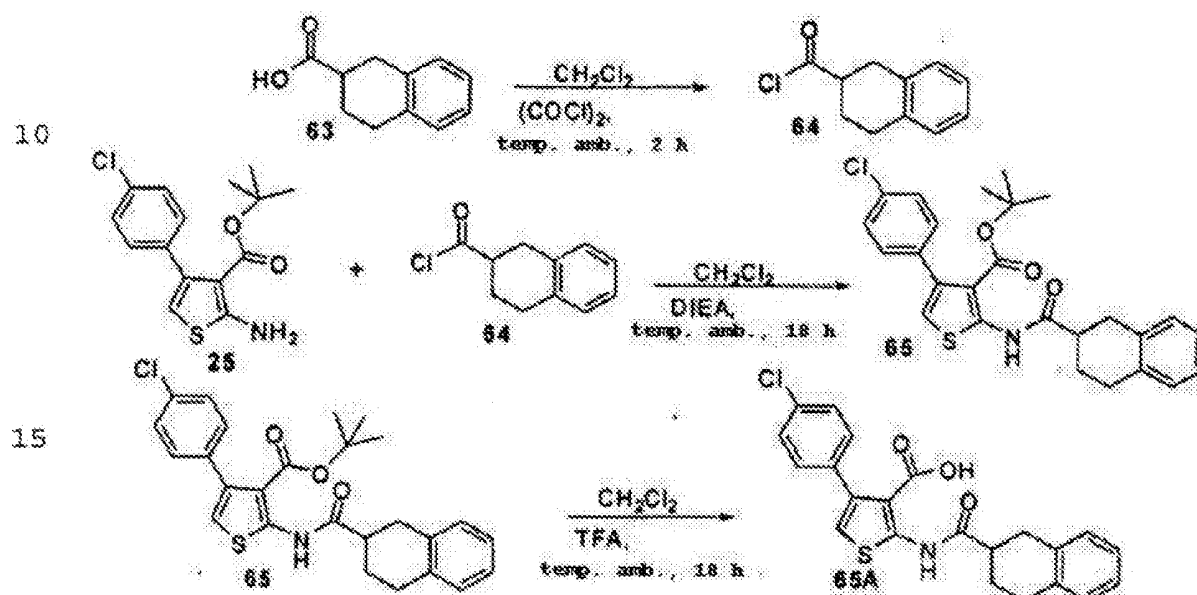


30

O Composto 25 também foi obtido usando métodos

similares aos descritos acima. Composto 25 (10,0 g, 11,3%).
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1,21 (s, 9H), 6,00 (s, 1H),
 6,03 (s, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H). LC-MS:
 309,9 (M-1).

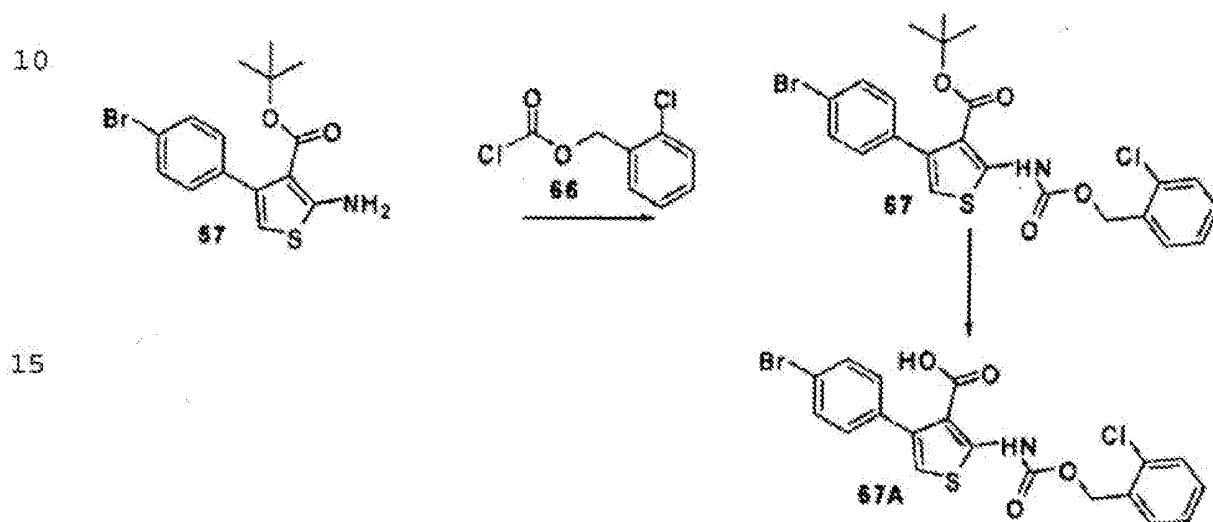
5 Exemplo U: Preparação de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etil)tiofeno-3-carboxílico (65A)



A uma solução de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftaleno-
 20 carboxílico (176 mg, 1,0 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml), foram
 adicionados cloreto de oxalila (254 mg, 2,0 mmol) e 4-
 dimetilaminopiridina (24 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação
 foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi
 removido in vacuo e seco. O resíduo foi dissolvido em
 25 CH₂Cl₂ (2 ml) e 25 (124 mg, 0,4 mmol) foi adicionado,
 juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (520 mg, 4,0 mmol).
 A mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura
 ambiente. A mistura de reação foi extinta com NaHCO₃
 saturado (10 ml) e o terc-butil éster 65 foi extraído com
 30 EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram

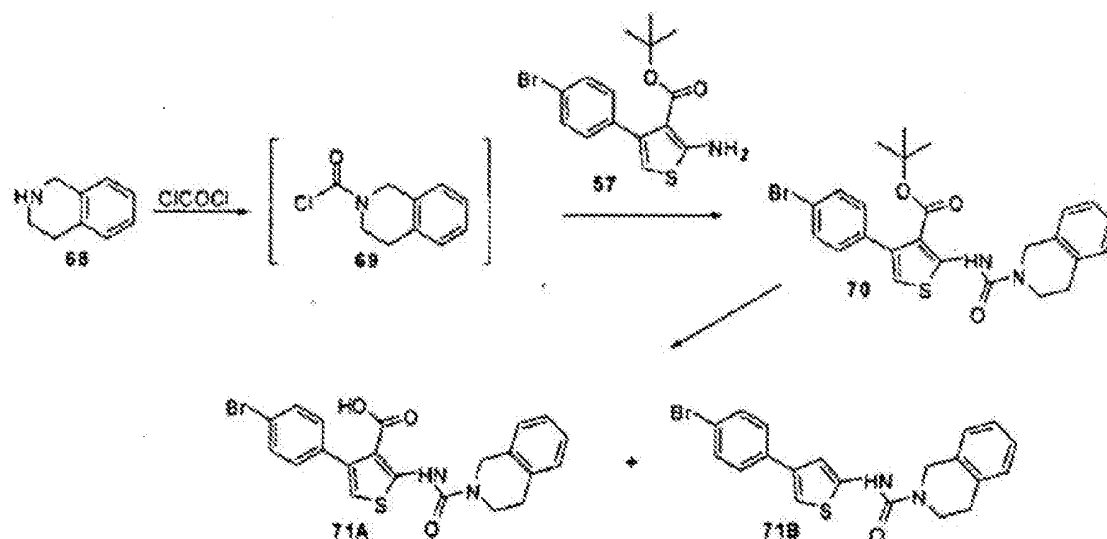
secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 65A (24 mg, 14%) foi obtido como um sólido branco.

Exemplo V: Preparação de ácido 4-(4-bromofenil)-2-[[2-(2-clorofenil)metóxi]carbonilamino]tiofeno-3-carboxílico (67A)



Uma solução de aminotiofeno 57 (80 mg, 0,227 mmol), 2-clorobenzil-cloroformato (52 μl , 1,5 eq), DMAP (5 mg) e DIEA (197 μl) em 2 ml de DCM foi aquecida a 45°C por 16 h. Após um desenvolvimento com NaHCO_3 aquoso, a camada de DCM foi separada, concentrada e depois submetida à purificação por HPLC preparativa de fase reversa para gerar 12 mg do intermediário de t-butil éster 67. O éster 67 foi agitado em TFA/DCM (1:1, 3 ml) em temperatura ambiente por 40 min. Após evaporado até seco, o resíduo foi dissolvido em DMF e submetido à purificação por HPLC preparativa de fase reversa. O composto do título 67A foi isolado como um sólido branco (7,6 mg, rendimento global: 7,2%).

Exemplo W: Preparação de terc-butil 4-(4-bromofenil)-2-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxilato (70)



Uma mistura de tetrahydroisoquinolina (68) (63 μl , 0,5 mmol) em 5 ml de DCM e 5 ml de NaHCO_3 aquoso saturado foi resfriada até 0°C . Uma solução de fosgênio (990 μl , 4 eq 20% em tolueno) foi adicionada. Após agitação a 0°C por 30 min, a fase de DCM foi separada, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada. O tetrahydroisoquinolina-2-carbonil cloreto (69) bruto resultante foi acoplado com aminotiofeno 57 de um dia para o outro em temperatura ambiente em DCM (2 ml) em presença de DMAP (5 mg) e DIEA (110 μl). Após um desenvolvimento com NaHCO_3 aquoso, a fase de DCM foi separada, concentrada e depois submetida à purificação por HPLC preparativa de fase reversa para gerar 46,3 mg de terc-butil 4-(4-bromofenil)-2-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxilato (70) como uma espuma amarela em 45,1% de rendimento.

Preparação de ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico

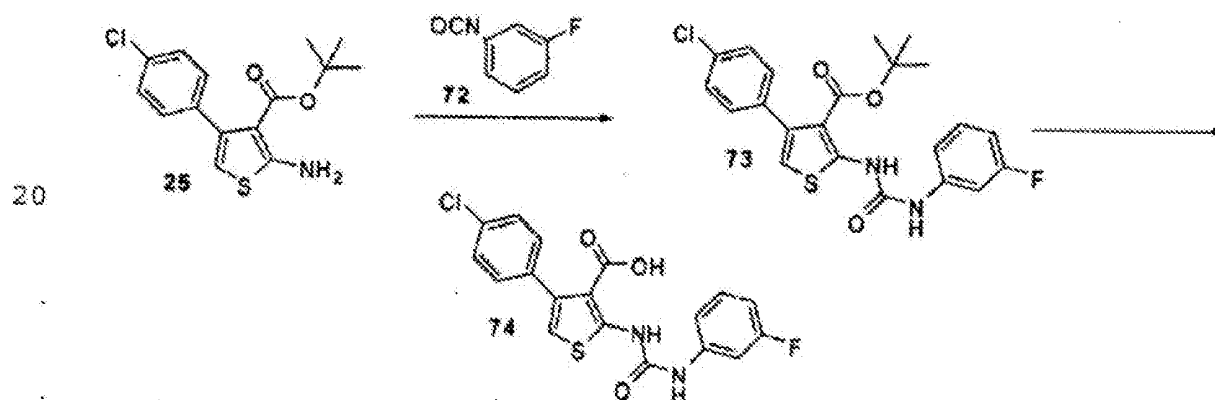
(71A) e N-[4-(4-bromofenil)(2-tienil)1-2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil]carboxamida (71B)

Uma solução de terc-butil 4-(4-bromofenil)-2-(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilcarbonilamino)tiofeno-3-

5 carboxilato (70) (46,3 mg) em TFA/DCM (1:1, 3 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 40 min. Após evaporado até seco, o resíduo foi dissolvido em DMF e depois submetido à purificação por HPLC preparativa de fase reversa. 22,9 mg de ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico

10 (71A) (rendimento: 55,5%) e 6,1 mg de N-[4-(4-bromofenil)(2-tienil)]-2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilcarboxamida (71B) (rendimento: 16,3%) foram isolados como sólidos brancos, respectivamente.

15 Exemplo X: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(3-fluorfenil)ureido)tiofeno-3-carboxílico (74)



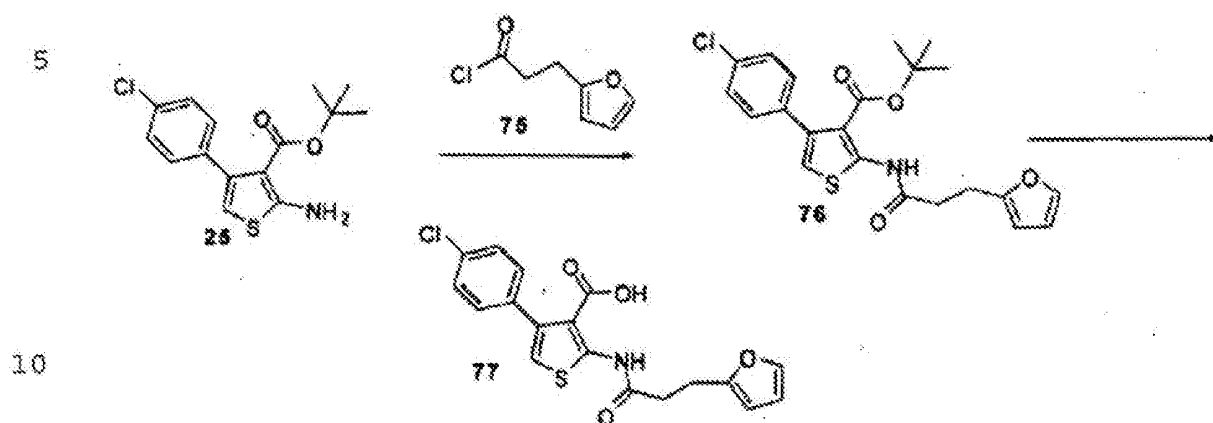
Uma mistura de aminotiofeno 25, isocianato 72 DMAP e

25 DIEA é agitada em 20 ml de DCM de um dia para o outro em temperatura ambiente. Após desenvolvimento com NaHCO₃ aquoso, a camada de DCM é separada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel. O grupo de proteção é removido por agitação do éster 73 em

30 TFA/DCM em temperatura ambiente. O solvente é removido in

vacuo e purificado por HPLC preparativa.

Exemplo Y: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(furan-2-il)propanamido)tiofeno-3-carboxílico (77)



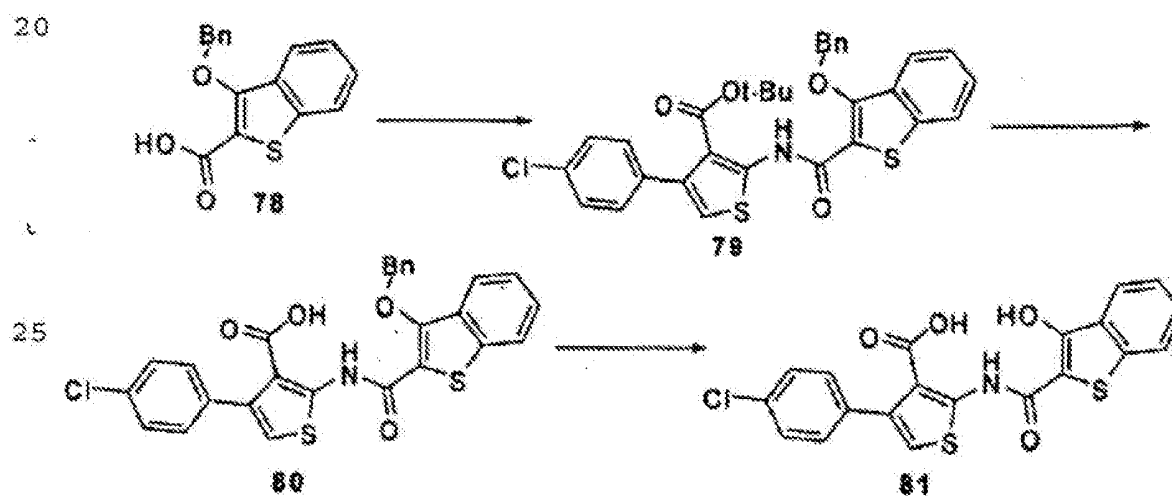
Uma mistura de aminotiofeno 25, cloreto ácido 75 DMAP e DIEA é agitada em 20 ml de DCM de um dia para o outro em temperatura ambiente. Após desenvolvimento com NaHCO_3 aquoso, a camada de DCM é separada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel. O grupo de proteção é removido por agitação do éster 76 em TFA/DCM em temperatura ambiente. O solvente é removido *in vacuo* e purificado por HPLC preparativa.

Exemplo Z: Síntese de ácido 4-p-tolil-2-(3,4,5-trimetoxibenzamido)tiofeno-3-carboxílico

Etil cianoacetato (5 mmol) e 1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (5 mmol) são dissolvidos em tolueno (5 ml). Morfolino (5 mmol) é adicionado, seguido por peneiras moleculares ativadas (4 Å). A reação é agitada a 80°C por 12 horas. A reação é resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O resíduo é recolhido em tolueno (5 ml), etanol (5 ml), e enxofre é adicionado (0,16 g, 5 mmol). A mistura de reação é aquecida com mistura a 70°C por 12 horas. A reação é resfriada até a temperatura

ambiente e os solventes são evaporados. O resíduo é purificado por HPLC para fornecer etil 2-amino-4-(3,4,5-trimetoxifenil)tiofeno-3-carboxilato. Etil 2-amino-4-(3,4,5-trimetoxifenil)tiofeno-3-carboxilato (5 mmol) é tratado com 4-metilbenzoil cloreto (5 mmol) em THF (10 ml). A reação é agitada em temperatura ambiente por 10 horas. A reação é diluída com NaOH 1 N (10 ml) e acetato de etila (15 ml). As camadas são separadas, a camada orgânica é seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea para fornecer etil 4-p-tolil-2-(3,4,5-trimetoxibenzamido)tiofeno-3-carboxilato. Etil 4-p-tolil-2-(3,4,5-trimetoxibenzamido)tiofeno-3-carboxilato é hidrolisado sob diversas condições (por exemplo, LiOH, água; LiOH, H₂O₂, água; ou NaOH, água) para fornecer o composto do título.

Exemplo AA: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-[(3-hidroxibenzo[b]tiofen-2-il)carbonilamino]tiofeno-3-carboxílico (81)

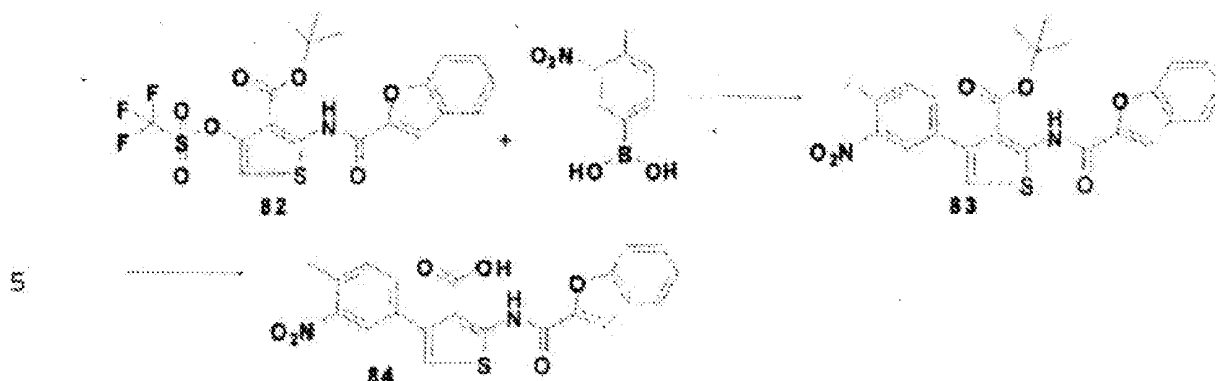


Ácido 3-(fenilmetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

(G.P. Moloney, J.A. Angus, A.D. Robertson, M.J. Stoemer,

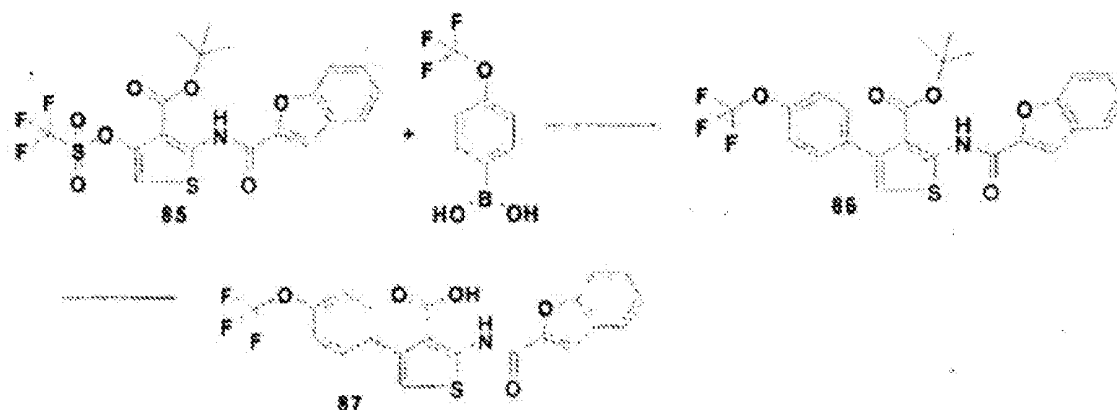
M. Robinson, L., Lay, C.E. Wright, K. McRae, A. Christopoulos, *Aust. J. Chem.* 2008, 61(7), 484-499) (78, 55 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em DCM (1 ml) e tratado com DMF (1 gota) e cloreto de oxalila (0,20 ml, 2,4 mmol). A
5 mistura foi agitada por 3 h e concentrada sob vácuo. Ela foi recolhida em DCM (2 ml) e tratada sequencialmente com terc-butil 2-amino-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxilato (59 mg, 0,19 mmol) e trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol). A mistura foi agitada por 20 h em temperatura ambiente e foi
10 então lavada com cloreto de sódio aquoso (3 ml) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC para gerar 22 mg (21%) de terc- butil 4-(4-clorofenil)-2-
{[3-(fenilmetoxi)benzo[b]tiofen-2-il]carbonilamino}tiofeno-3-carboxilato (79). Esse material foi recolhido em ácido
15 trifluoracético e agitado por 5 h. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em DCM (3 ml) e tratado com 1,0 M de tribrometo de boro em DCM (0,12 ml, 0,12 mmol). Após 1 h, mais tribrometo de boro em DCM (0,40 ml, 0,40 mmol) foi adicionado, e a agitação foi continuada
20 por 2 h. A mistura foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso (3 ml) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 5,8 mg (35%) de
81 como um pó esbranquiçado.

Exemplo AB: Síntese de ácido 2-(benzofuran-2-
25 carbonilamino)-4-(4-metil-3-nitro-fenil)tiofeno-3-
carboxílico (84)



Terc-butil 2-(benzofuran-2-carbonilamino)-4-(trifluormetilsulfoniloxi)tiofeno-3-carboxilato (82, 50 mg,
 0,102 mmol), ácido 4-metil-3-nitrofenilborônico (28 mg, 0,153 mmol), Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (1,0 mg, 0,001 mmol) e carbonato de sódio (42 mg, 0,407 mmol) foram combinados em etanol, tolueno e água 2:1:1, e a mistura bifásica foi agitada vigorosamente em um frasco lacrado a
 70°C. Após 2 horas, a mistura foi filtrada através de Celite e o Celite enxaguado com cloreto de metileno. A fração orgânica do filtrado foi lavada com água, seca com sulfato de sódio, filtrada, concentrada, triturada em metanol, centrifugada, decantada, e o sólido resultante foi
 seco sob vácuo e tratado com uma mistura 1:1 de cloreto de metileno e ácido trifluoracético. Após 4 horas, a mistura foi concentrada *in vacuo*, e o resíduo triturado em cloreto de metileno, centrifugado, decantado e seco sob alto vácuo para gerar 84 como um pó branco (35,2 mg, 43%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO d₆) δ = 13,48 (br, 1 H), 12,57 (br, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 7,76 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,57 (t, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 2,55 (s, 3 H) ppm.

Exemplo AC: Síntese de ácido 2-(benzofuran-2-carbonilamino)-4-[4-(trifluormetoxi)fenil]tiofeno-3-carboxílico (87)



Terc-butil

2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-

(trifluorometilsulfonyloxi)tiofeno-3-carboxilato (85, 50 mg,

10 0,102 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborônico (32 mg,

0,153 mmol), Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (1,0 mg,

0,001 mmol) e carbonato de sódio (42 mg, 0,407 mmol) foram

combinados em etanol, tolueno e água 2:1:1, e a mistura

15 bifásica foi agitada vigorosamente em um frasco lacrado a

70 C. Após 2 horas, a mistura foi filtrada através de

Celite e o Celite enxaguado com cloreto de metileno. A

fração orgânica do filtrado foi lavada com água, seca com

sulfato de sódio, filtrada, concentrada, purificada por

20 cromatografia de camada preparativa (acetato de etila

10%/Hexano), e depois tratada com uma mistura 1:1 de

cloreto de metileno e ácido trifluoracético. Após 4 horas,

a mistura foi concentrada *in vacuo*, e o resíduo triturado

em cloreto de metileno, centrifugado, decantado e seco sob

alto vácuo para gerar 87 como um pó branco (11,1 mg, 25%).

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO d₆) δ = 13,35 (br, 1H), 12,55 (br, 1

H), 7,87 (d, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,57 (t,

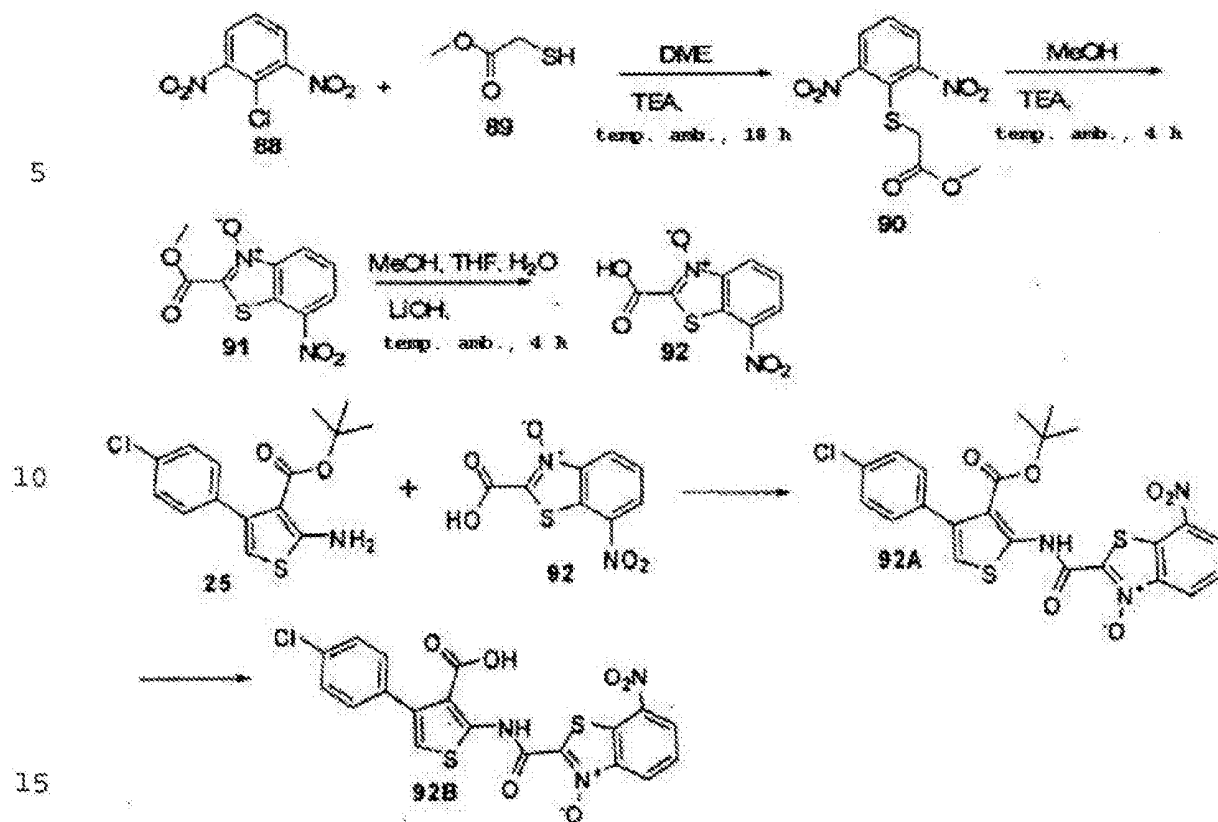
1H), 7,49 (d, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,36 (d 2 H), 7,08 (s, 1

H) ppm. ESI MS [M+H] 448,26.

Exemplo AD: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(7-nitro-3-

30 oxobenzotiazol-2-ilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico

(92B)

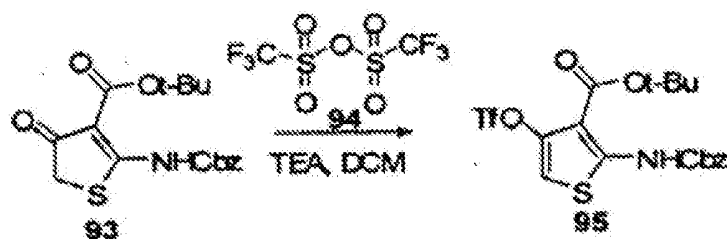


A uma solução de 2-cloro-1,3-dinitrobenzeno **88** (2,02 g, 10 mmol) em 1,2-dimetoxietano (DME, 20 ml), foram adicionados metil mercaptoacetato **89** (1,6 g, 15 mmol) e trietilamina (TEA, 6 ml, 40 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi extinta com 1 M de NaOH (100 ml). A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída com EtOAc (100 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em MeOH (100 ml), e 10 ml de TEA foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. A solução da reação foi concentrada *in vacuo*. O sólido foi coletado por filtração e seco e gerou **91** (2 g, 80%) como um sólido amarelo.

A uma solução de **91** em THF (20 ml), foram adicionados MeOH (20 ml) e 2 M de LiOH (20 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. O solvente orgânico foi removido *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em H₂O (100 ml) e resfriado em um banho-maria gelado. À camada aquosa resfriada, foi adicionado 1 M de HCl até pH < 2. O sólido foi coletado por filtração e seco, e gerou o ácido **92** como um sólido amarelo.

Uma mistura de aminotiofeno (25, 63 mg, 0,2 mmol), benzotiazol-2-carbonilcloreto **92(i)** (36 mg, 0,3 mmol), 140 µl de DIEA e 2 mg de DMAP em 2 ml de DCM é agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Após desenvolvimento com NaHCO₃ aquoso, a camada de DCM (aproximadamente 3 ml) é agitada com 2 ml de NaOH 1 N por 5 min. A fase orgânica é separada, concentrada, e depois submetida à purificação por HPLC preparativa para gerar o produto de N óxido, que é subsequente agitado em TFA/DCM (1:1, 3 ml) em temperatura ambiente por 1 h. Após evaporação até seco, o resíduo sólido é triturado com DCM para gerar o produto.

Exemplo AE: Síntese de ácido 7-nitro-3-oxobenzotiazol-2-carboxílico (**95**)

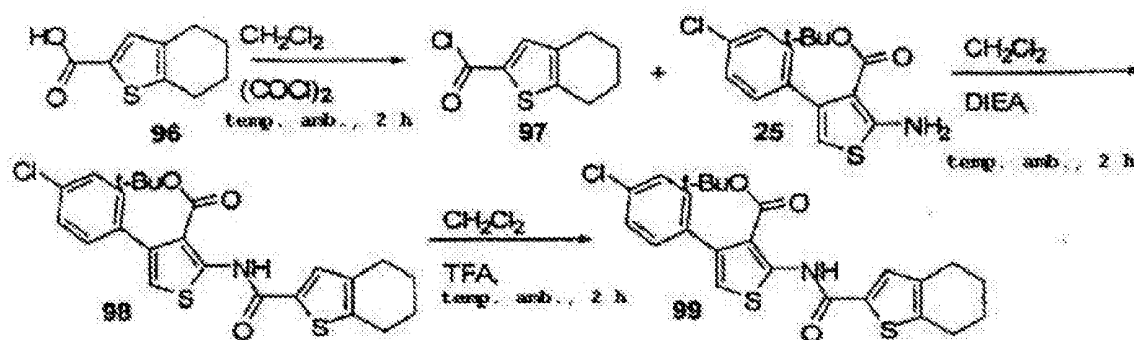


Sob uma atmosfera de argônio, Tf₂O (7,22 ml, 12,1 g, 42,9 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de **93** (12,0 g, 34,3 mmol) e trietilamina (9,57 ml, 6,95 g, 68,7 mmol) em DCM (160 ml) a -78°C. A mistura foi aquecida

até 10°C ao longo de 4 horas. A solução foi extinta com água (150 ml). A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 200 ml), seca sobre NaSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A purificação da mistura por cromatografia (sistema ISCO, sílica, EtOAc-hexano 0-50% ao longo de 30 minutos) forneceu 95 (15,12 g, 91%) como um sólido cristalino.

Exemplo AF: Síntese de ácido 4-(4-clorofenil)-2(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiofen-2-il)carbonilamino]tiofeno-3-

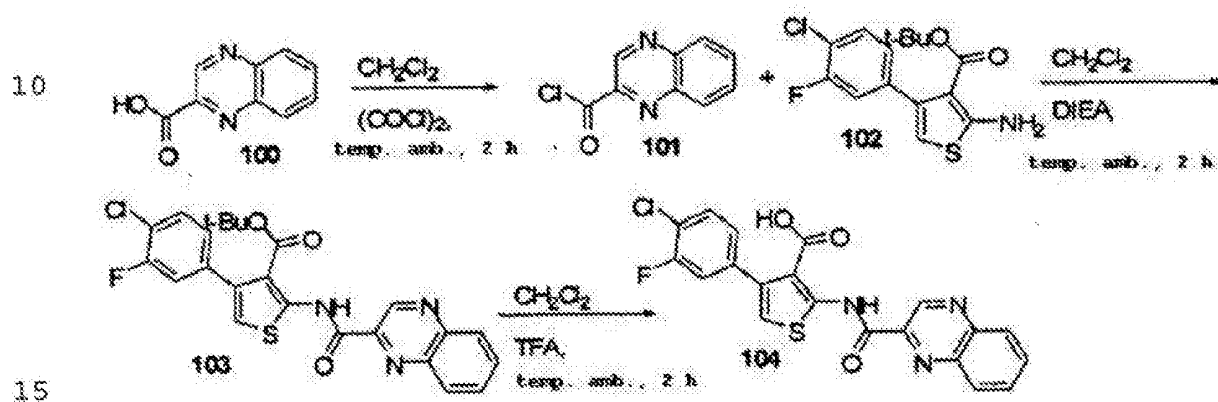
carboxílico (99)



A uma solução de 96 (91 mg, 0,5 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml), foram adicionados cloreto de oxalila (127 mg, 1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 36 mg, 0,3 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e seco. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2 ml) e 25 (62 mg, 0,2 mmol) foi adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 260 mg, 2 mmol). A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com NaHCO₃ saturado (10 ml) e o *terc*-butil éster 98 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi

adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 99 (62,8 mg, 75%) foi obtido como um sólido branco. LC-MS: calculado para $C_{20}H_{15}ClNO_3S_2$: 418 (M + 1).

Exemplo AG: Síntese de ácido 4-(4-cloro-3-fluorfenil)-2(quinoxalin-2-ilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico (104)

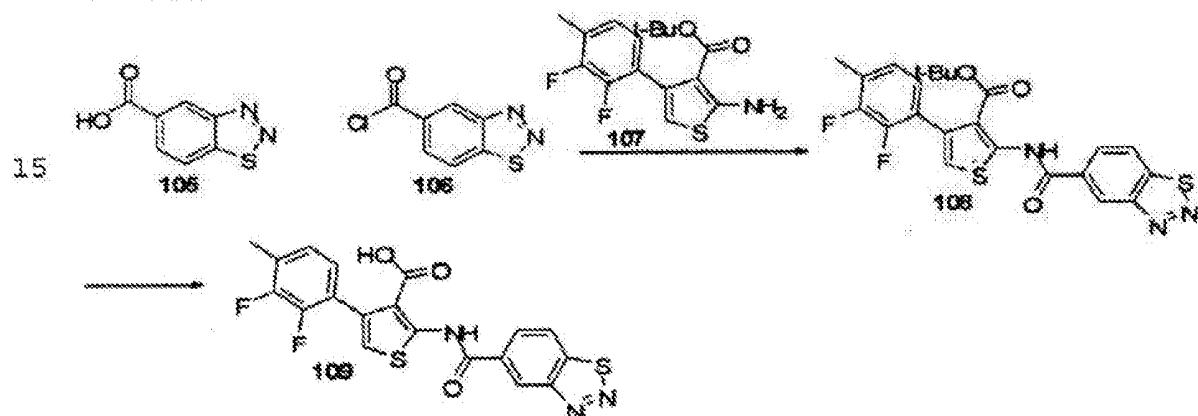


A uma solução de 100 (43,5 mg, 0,25 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml), foram adicionados cloreto de oxalila (64 mg, 0,5 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 12 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e seco. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml) e 8 (66 mg, 0,2 mmol) foi adicionado, juntamente com *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 260 mg, 2 mmol). A mistura foi agitada por 2 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com $NaHCO_3$ saturado (10 ml) e o terc-butil éster 103 foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml), e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em temperatura

ambiente. O produto final foi purificado por HPLC. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas. O Composto 104 (52,7 mg, 61%) foi obtido como um sólido amarelo. LC-MS: calculado para $C_{20}H_{11}ClFN_3O_3S$: 428 (M + 1).

1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,17 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 2,0, 8,3), 7,47 (dd, 1H, J = 2,0, 10,5), 7,58 (t, 1H, J = 8,1), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,16-8,18 (m, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 9,64 (s, 1H), 13,29 (s, 1H), 13,48 (bs, 1H).

10 Exemplo AH: Síntese de ácido 2-(benzo[3,4-d]1,2,3-tiadiazol-5-ilcarbonilamino-4-(2,3-difluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico (109)



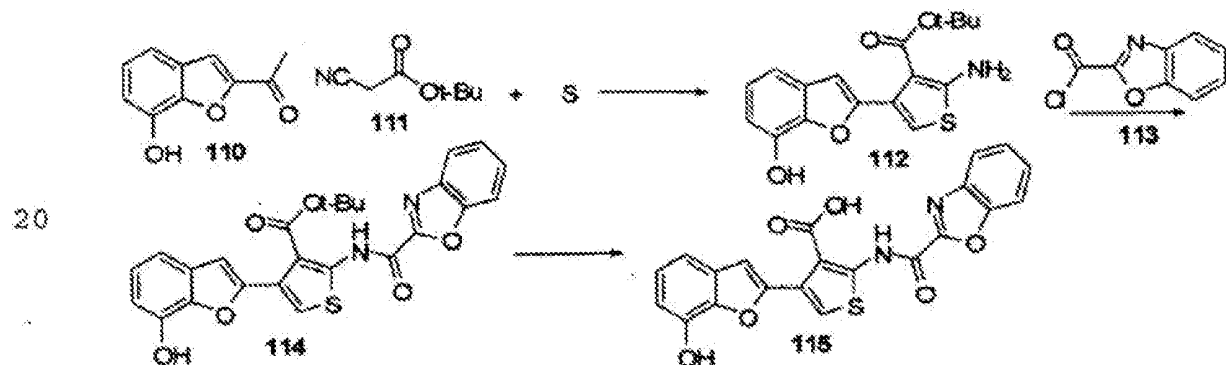
20 A uma solução de ácido benzo-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (105) (360 mg, 2 mmol) em 10 ml de DCM, foi adicionado cloreto de oxalila (1,68 ml, 10 eq), seguido por adição de cat. DMF. A solução resultante foi agitada por 3 h em temperatura ambiente, antes de ser evaporada até seca.

25 O cloreto ácido bruto 106 foi dissolvido em 10 ml de DCM. À solução acima, foram adicionados aminotiofeno 107 (542 mg, 1,67 mmol), DMAP (5 mg) e DIEA (1,05 ml). Após agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente, a reação foi desenvolvida com $NaHCO_3$ aquoso. A camada de DCM foi

30 separada e concentrada. O resíduo resultante foi agitado

com 3 ml de NaOH 1 N em 40 ml de THF/MeOH/H₂O (5:4:1) em temperatura ambiente por 2 h e depois neutralizado com HCl 1 N até pH de aproximadamente 7. Após remoção do MeOH e THF, a suspensão restante foi diluída com água. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco, para gerar 567 mg de 108 como um sólido branco leitoso, que foi subseqüentemente agitado em TFA/DCM (1:1, 10 ml) em temperatura ambiente por 3 h. Após evaporado até seco, o resíduo sólido foi triturado com MeOH, filtrado, lavado com MeOH e liofilizado por dioxano para gerar 373 mg de 109 como um sólido esbranquiçado (rendimento global: 51,8%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13,4 (bs, 1H), 12,50 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (m, 2H).

Exemplo AI: Síntese de ácido 2-(benoxazol-2-ilcarbonilamino)-4-(7-hidroxibenzofuran-2-il)tiofeno-3-carboxílico (115)

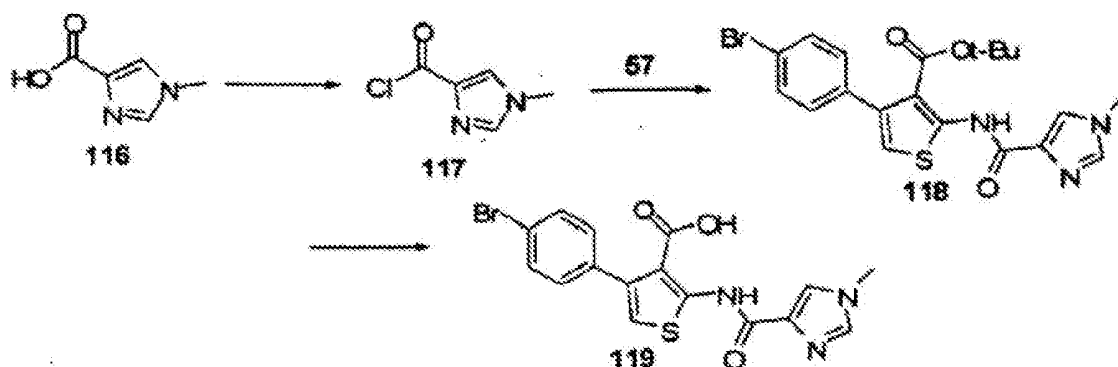


Uma mistura de 2-acetil-7-hidróxi-benzofurano (1,06 g, 6 mmol), t-butil cianoacetato (110, 840 µl, 6 mmol, 1 eq), enxofre (192 mg, 6 mmol) e morfolino (630 µl, 1,2 eq) em t-BuOH (6 ml) foi aquecida a 60°C por 72 h. A mistura de reação vermelha foi evaporada para remover morfolino e t-BuOH. O resíduo foi dissolvido em DCM e submetido à purificação de fase normal. As frações contendo o produto desejado foram coletadas. A concentração gerou 756 mg de

112 como uma espuma amarela (rendimento: 38%).

Uma mistura de aminotiofeno 112 (66 mg, 0,2 mmol), benzoxazol-2-carbonilcloreto 113 (91 mg, 0,5 mmol), 261 µl de DIEA e 2 mg de DMAP em 2 ml de DCM foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Após desenvolvimento com NaHCO₃ aquoso, a camada de DCM foi separada e concentrada. O resíduo resultante foi agitado com 0,5 ml de NaOH 1 N em 3 ml de THF/MeOH/H₂O (5:4:1) em temperatura ambiente por 1 h, e depois neutralizado com HCl 1 N até pH de aproximadamente 7. Após concentrado até seco, o resíduo foi dissolvido em DMF e submetido à purificação por HPLC preparativa para gerar 58 mg de 114 como um sólido amarelo, que foi subsequente agitado em TFA/DCM (1:1, 3 ml) em temperatura ambiente por 40 min. Após evaporado em temperatura ambiente até seco, o resíduo sólido foi dissolvido em DMF e submetido à purificação por HPLC preparativa para gerar 26,7 mg de 115 como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,8 (bs, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,74 (d, 1H).

Exemplo AJ: Síntese de ácido 4-(4-bromofenil)-2-[(1-metilimidazol-4-il)carbonilamino]tiofeno-3-carboxílico (119)

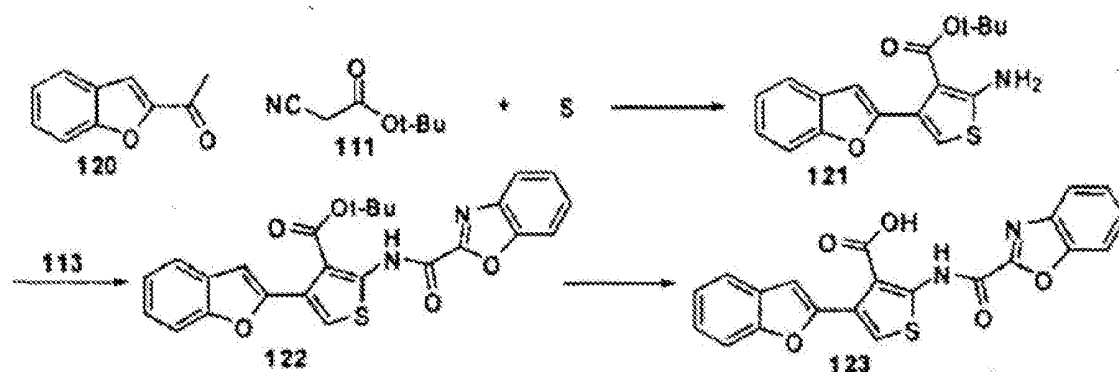


A uma solução de ácido 1-metil-imidazol-4-carboxílico (116) (114 mg, 0,9 mmol) em 3 ml de DCM, foi adicionado cloreto de oxalila (382 µl), seguido por adição de cat. DMF. A solução resultante foi agitada por 3 h em temperatura ambiente, antes de ser evaporada até seca. O cloreto ácido bruto foi dissolvido em 2 ml de DCM. À solução acima, foram adicionados aminotiofeno 57 (39 mg, 0,11 mmol), DMAP (5 mg) e DIEA (238 µl). Após agitada de um dia para o outro a 30°C, a reação foi desenvolvida com NaHCO₃ aquoso. A camada de DCM foi separada e concentrada. O resíduo resultante (118 bruto) foi agitado com 3 ml de NaOH 1 N em 3 ml TFA/DCM/H₂O (6:3:1) a 45°C por 1 h. Após concentrado até seco, o resíduo foi dissolvido em DMF e submetido à purificação por HPLC preparativa para gerar 26,8 mg de 119 como um sólido esbranquiçado (rendimento global: 60%). LC-MS: calculado M = 406,25; observado M = 407,87.

Exemplo AK: Síntese de ácido 4-benzo[d]furan-2-il-2-(benzoxazol-2-ilcarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico (123)

20

25



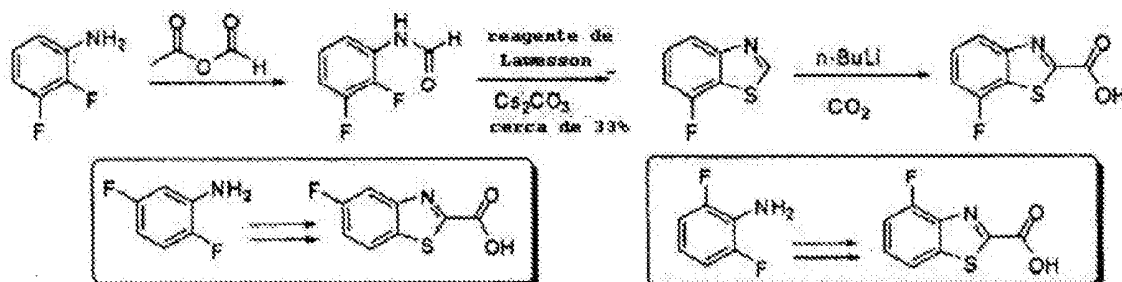
Uma mistura de 2-acetil-benzofurano (120, 640 mg, 4 mmol), t-butil cianoacetato (111, 629 µl, 4,4 mmol, 1,1 eq), enxofre (141 mg, 4,4 mmol) e morfolino (420 µl, 1,2 eq) em t-BuOH (4 ml) foi aquecida a 60°C por 72 h. A

mistura de reação vermelha foi evaporada para remover morfolino e t-BuOH. O resíduo foi dissolvido em DCM e submetido à purificação de fase normal. As frações contendo o produto desejado foram coletadas. A concentração gerou 5 563 mg de 121 como um sólido marrom (rendimento: 44,6%).

Uma mistura de aminotiofeno 121 (63 mg, 0,2 mmol), benzofuran-2-carbonilcloreto 113 (54 mg, 0,3 mmol), 140 µl de DIEA e 2 mg de DMAP em 2 ml de DCM foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Após desenvolvimento 10 com NaHCO₃ aquoso, a camada de DCM (aproximadamente 3 ml) foi agitada com 2 ml de NaOH 1 N por 5 min. A fase orgânica foi separada, concentrada e depois submetida à purificação por HPLC preparativa para gerar 54,4 mg de 122 como um sólido amarelo, que foi subsequentelemente agitado em TFA/DCM 15 (1:1, 3 ml) em temperatura ambiente por 1 h. Após evaporado até seco, o resíduo sólido foi triturado com DCM para gerar 41 mg de 123 como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13,72 (bs, 1H), 12,42 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,54 (s, 1H), 20 7,42 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,14 (s, 1H).

Exemplo AL: Síntese de anel benzotiazol (quando X é um anel benzotiazol de um composto de Fórmula (I))

É aqui descrito um método para preparação de uma porção de anel benzotiazol de um composto de Fórmula (I), 25 como mostrado abaixo.



Em algumas modalidades, a porção de anel benzotiazol de um composto de Fórmula (I) é substituída com pelo menos um R. Em outra modalidade, o anel benzotiazol é substituído com pelo menos um R selecionado de F, Cl, Br e I.

5 Exemplos biológicos

Exemplos *in vitro*

Exemplo 1: Avaliação *in vitro* para agentes que modulam os níveis de cálcio intracelular

Ensaio baseado em fluorescência foram usados para
10 avaliação dos compostos aqui descritos como, por exemplo, os compostos de Fórmulas (I)-(V) que modulam cálcio intracelular.

A. Ensaio baseado em fluorescência da entrada capacitiva de cálcio em células estáveis para Orai-1/STIM-1.

15 Células:

Células que expressam estavelmente STIM-1 e Orai-1 humanas recombinantes foram geradas por transfecção de um plasmídeo de expressão de Orai-1 humana (pcDNA3.1-Orai-1-cmyc) em células HEK-293 que superexpressam estavelmente
20 STIM-1 humana (Roos e cols. 2005 JCB 169(3): 435-445). Colônias de células que expressam estavelmente proteínas STIM-1 e Orai-1 foram selecionadas e depois subclonadas por diluição limitante. As células foram cultivadas a 37°C/CO₂ 6% em meio completo com FBS 10% e marcadores de seleção
25 apropriados.

Ensaio

No dia anterior à realização do ensaio, células estáveis para Orai-1/STIM-1 foram plaqueadas em 50 µl de meio completo a 90-95% de confluência em uma placa de 384
30 poços. As células foram desenvolvidas a 37°C/CO₂ 6% de um

dia para o outro. No dia do ensaio, 1,5 μ M de fluo-4-AM (Invitrogen) em meio completo foi adicionado às células, que foram então incubadas por 1 hora em temperatura ambiente. As células foram lavadas uma vez em HBSS sem Ca^{2+} (solução salina tamponada de Hank) e 35 μ l de HBSS sem Ca^{2+} foram adicionados a cada poço. Os compostos de teste foram adicionados aos poços em 10 μ l de solução de HBSS sem Ca^{2+} , preparada a 4.5X da concentração final desejada, e incubados por 30 minutos em temperatura ambiente. O sinal de fluorescência de base inicial foi então medido com uma leitora de placas FLIPR³⁸⁴ (Molecular Devices). A entrada de cálcio foi iniciada por adição de 5 μ l de 10X CaCl_2 (10 mM) em HBSS, e as alterações na fluorescência celular foram medidas com a leitora de placas FLIPR³⁸⁴. Em cada poço, a magnitude do sinal de fluorescência em consequência da entrada de cálcio na célula foi determinada por cálculo da diferença entre o sinal de fluorescência de pico medido após adição de cálcio e o sinal de fluorescência de base inicial (designado Pico-Basal). Os valores da IC_{50} foram tipicamente calculados como a concentração que inibiu 50% do sinal de Pico-Basal (Tabela A).

B. Ensaio baseado em fluorescência da entrada capacitiva de cálcio em células RBL-2H3.

Células:

As células RBL-2H3 foram obtidas de ATCC e mantidas em meio completo com FBS 10% a 37°C/ CO_2 6%.

Ensaio:

No dia anterior à realização do ensaio, células RBL-2H3 são plaqueadas em 50 μ l de meio completo em uma placa de 384 poços. As células são desenvolvidas a 37°C/ CO_2 6% de

um dia para o outro e crescem até 50-60% de confluência por volta do dia seguinte. No dia do ensaio, 1,5 μM de corante Fluo-4-AM (Invitrogen) em meio completo é adicionado e incubado por 1 hora em temperatura ambiente. As células são lavadas duas vezes em tampão de HBSS sem Ca^{2+} e 35 μl de tampão de HBSS sem Ca^{2+} são adicionados a cada placa. Dez μl de um composto de teste preparado em uma solução de HBSS sem Ca^{2+} a 4,5X da concentração desejada são adicionados a um poço e incubados por 5 minutos em temperatura ambiente.

Dez μl de taptisargina preparada em uma solução de HBSS sem Ca^{2+} a 5.5X da concentração desejada (5,5 μM) são adicionados a cada placa e incubados por mais 25 minutos. O sinal de fluorescência de base inicial é medido com uma leitora de placas FLIPR³⁸⁴ (Molecular Devices). Cinco μl de 12X cálcio em HBSS (12 mM) são adicionados, e as alterações na fluorescência celular são medidas com a leitora de placas FLIPR³⁸⁴. Em cada poço, a alteração no sinal fluorescente em função do tempo devido à entrada de cálcio na célula é determinada por cálculo da diferença entre o sinal fluorescente medido 7 segundos após a adição de cálcio e o sinal de fluorescência de base inicial no momento zero ($t = 0$). Esse parâmetro é designado "Upslope". O valor da IC_{50} é calculado como a concentração na qual 50% do "Upslope" são inibidos.

Os Compostos de Fórmula (I)-(V) são inibidores nesse ensaio.

C. Ensaio baseado em fluorescência da entrada capacitiva de cálcio em células de Jurkat.

Células:

As células de Jurkat E6-1 foram obtidas de ATCC e

mantidas em meio completo com FBS 10% a 37°C/CO₂ 6%.

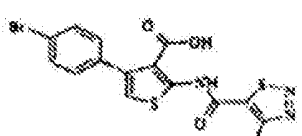
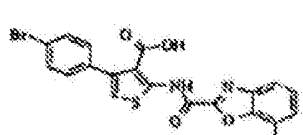
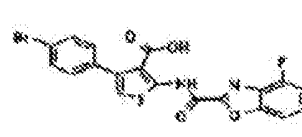
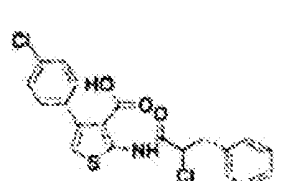
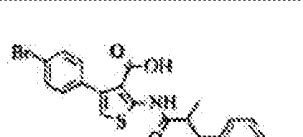
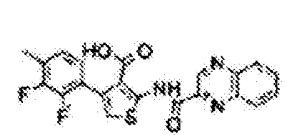

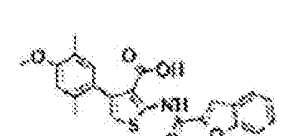
Ensaio:

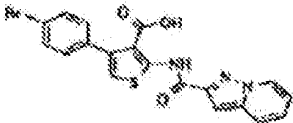
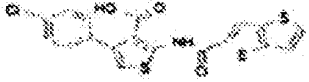
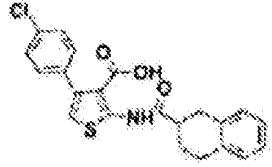
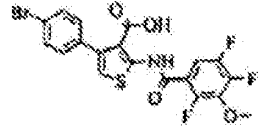
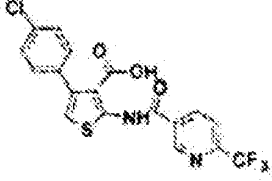
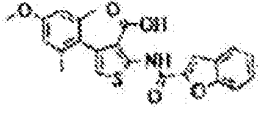
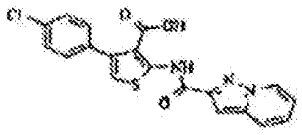
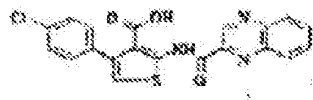
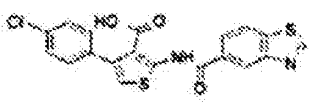
No dia anterior à realização do ensaio, as células de Jurkat E6-1 são semeadas em uma densidade de 2 milhões de células/ml, em meio completo em um frasco T-175. As células são desenvolvidas a 37°C/CO₂ 6% de um dia para o outro. No dia seguinte, 1,5 µM de corante Fluo-4-AM (Invitrogen) em meio completo é adicionado e incubado por 1 hora em temperatura ambiente. As células são coletadas, lavadas duas vezes em tampão de HBSS sem Ca²⁺ e plaqueadas em 35 µl de tampão de HBSS sem Ca²⁺ em uma placa de 384 poços. Dez µl de um composto de teste preparado em uma solução de HBSS sem Ca²⁺ a 4,5X da concentração desejada são adicionados a um poço e incubados por 5 minutos em temperatura ambiente. Dez µl de taspigargina preparada em uma solução de HBSS sem Ca²⁺ a 5,5X da concentração desejada (5,5 µM) são adicionados a cada placa e incubados por mais 25 minutos. O sinal de fluorescência de base inicial é medido com uma leitora de placas FLIPR³⁸⁴ (Molecular Devices). Cinco µl de 12X cálcio em HBSS (12 mM) são adicionados, e as alterações na fluorescência celular são medidas com a leitora de placas FLIPR³⁸⁴. Em cada poço, a alteração no sinal fluorescente em função do tempo devido à entrada de cálcio na célula é determinada por cálculo da diferença entre o sinal fluorescente medido 7 segundos após a adição de cálcio e o sinal de fluorescência de base inicial no momento zero (t = 0). Esse parâmetro é designado "Upslope". O valor da IC₅₀ é calculado como a concentração na qual 50% do "Upslope" são inibidos.

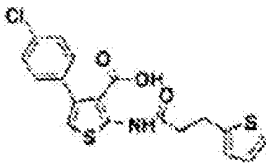
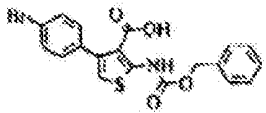
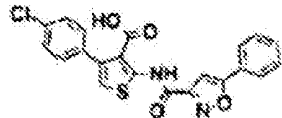
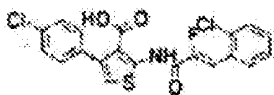
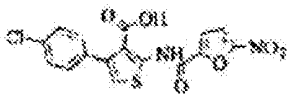
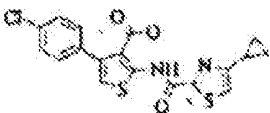
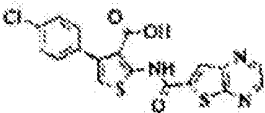
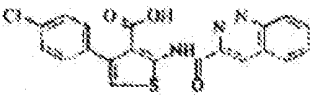
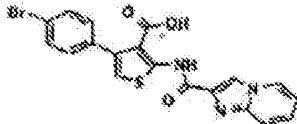
Os Compostos de Fórmula (I)-(V) são inibidores nesse

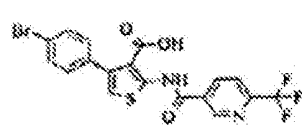
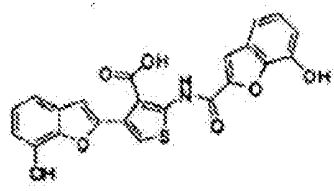
ensaio.

Tabela A. Dados *in vitro* para compostos representativos

Composto N°	Estrutura	IC ₅₀ (µM) JR251	IC ₅₀ (µM) RBL
A		C	C
B		A	A
C		A	A
D		A	A
E		A	A
F		A	A
G		A	A
H		A	A

I		A	A
J		A	A
K		A	A
L		A	---
M		C	---
N		A	A
O		A	A
P		A	A
Q		A	---

R		A	A
S		C	--
T		B	--
U		C	--
V		A	A
W		A	A
X		A	A
Y		C	--
Z		C	--

AA		C	--
AB		C	A

- = não determinado; IC_{50} (μM): $0 \leq A \leq 0,5$; $0,5 \leq B \leq 1,0$; $1,0 \leq C \leq 10$

Também são aqui revelados compostos que possuem uma IC_{50} (μM) de menos de 10 μM em células JR251 ou RBL, ou em ambas, apenas como exemplo:

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2,4-diclorofenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-fenilacetamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-cianofenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-3-metilbutanamido)-4-(3,4-diclorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(3-benzilureido)-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3,3-difenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2,4-difluorfenil)
propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(3,4-difluorfenil)
propanamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(3-fluorfenil)
propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(4-fluorfenil)propanamido)
tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-
3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3,3-difenilpropanamido)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2,4-difluorfenil)
propanamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(3,4-difluorfenil)
propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(3-clorofenil)propanamido)
tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(3-fluorfenil)propanamido)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(4-clorofenil)propanamido)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(4-fluorfenil)propanamido)
tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-
3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-fenilbutanamido)tiofeno-3-
carboxílico

30 Ácido 2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-4-p-
toliltiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilamino) tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-4-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-ciclopropiltiazol-2-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-(furan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-fenilisoxazol-3-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(isoxazol-5-carboxamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(tiazol-4-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido terc-butil 4-(4-bromofenil)-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido terc-butil 4-(4-bromofenil)-2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2-hidróxi-6-metilisonicotinamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(6-(trifluormetil)nicotinamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(6-fluorpicolinamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(6-metoxipicolinamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(6-metilnicotinamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(pirazina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(piridazina-4-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,6-dicloronicotinamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,6-dimetoxinicotinamido)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-(trifluormetil)pirimidina-5-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-fenilpirimidina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-(trifluormetil)pirimidina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-metilpirazina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-fenilpirimidina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 5 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(6-(trifluormetil)nicotinamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(6-cloropiridazina-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(6-metoxipicolinamido)tiofeno-3-carboxílico
- 10 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(6-metilnicotinamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(isonicotinamido)tiofeno-3-carboxílico
- 15 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(nicotinamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(isonicotinamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico
- 20 Ácido 4-(2,3-difluor-4-metilfenil)-2-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(tieno[2,3-d][1,2,3]tiadiazol-6-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 30

Ácido 4-(2,3-difluór-4-metilfenil)-2-(tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-cianofenil)-2-(tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-fluór-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido N-(4-(4-bromofenil)-3-carbamoyltiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico

Ácido 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 2-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(tieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[e][1,2,4]triazina-3-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 2-(quinolina-2-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2,3-difluor-4-metilfenil)-2-(quinoxalina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(quinolina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(quinoxalina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-metilquinoxalina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(8-metilquinoxalina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(cinolina-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(quinazolina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(quinolina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(quinoxalina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1,2-diidrociclobutabenzeno-1-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3-diidrobenczo[b]tiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-(2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(ciclohexilmetil)ureido)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-flúor-2,3-diidrobenzo[b]
tiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-oxo-1,2,3,4-
tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-flúor-2,3-diidro-1H-
indeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(indoline-2-carboxamido)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-adamantilcarboxamido)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido (R)-4-(4-clorofenil)-2-(1,2,3,4-
tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido (S)-4-(4-clorofenil)-2-(1,2,3,4-
tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-2-carboxamido)-
4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(ciclopropanocarboxamido)-4-(2,4-diclorofenil)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(ciclopropanocarboxamido)-4-(3,4-diclorofenil)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2-bromofenil)-2-(ciclopropanocarboxamido)
tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3-diidro-1H-indeno-2-
carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2,3-diidrobenzofuran-2-
carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

- Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-metoxiciclohexanocarboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 5 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(8-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(croman-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(isoindolino-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 10 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1,2-diidrociclobutabenzeno-1-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 15 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3-diidro-1H-indeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,3-diidrobenczo[b][1,4]dioxina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-nitro-2,3-diidro-1H-indeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(isoindolina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido (E)-4-(4-clorofenil)-2-(2-ciano-3-fenilacrilamido)tiofeno-3-carboxílico
- 25 Ácido (Z)-4-(4-bromofenil)-2-(2-flúor-3-fenilacrilamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido (Z)-4-(4-clorofenil)-2-(2-flúor-3-fenilacrilamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido (Z)-4-(4-clorofenil)-2-(3-(2-clorofenil)-2-fluoracrilamido)tiofeno-3-carboxílico
- 30

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-fenilpropiolamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,3-difluór-4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,3-diifluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,4,6-trifluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,4-dicloro-3-cianofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,4-difluór-3-hidroxifenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,4-difluór-3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,5-difluór-4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(2,6-difluór-4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(3,4,5-trifluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(3,4-dicloro-2-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-bromo-2,3-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-bromo-2,5-dimetilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2,3-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2,5-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2-flúor-5-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-cloro-3,5-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-ciclopropil-2,3-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-flúor-2,3-dimetilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-flúor-2,5-dimetilfenil)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-metóxi-2,5-dimetilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-metóxi-2,6-dimetilfenil)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(5-cloro-2-flúor-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(benzofuran-5-il)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2,3-difluor-4-metilfenil)-2-(4-fluorbenzofuran-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(2,3-difluor-4-metilfenil)-2-(7-hidroxibenzofuran-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido (E)-2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-cloroestiril)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido (E)-2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-fluorestiril)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(4-fluorbenzofuran-2-carboxamido)-4-(7-hidroxibenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(7-hidroxibenzofuran-2-carboxamido)-4-(7-hidroxibenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(4-flúor-2,3-dirnetilfenil) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(5-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(5-bromobenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(5-clorobenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(5-hidroxibenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(5-metoxibenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(6-bromobenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(7-(benziloxi)benzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(7-cianobenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(7-hidroxibenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(7-metoxibenzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(benzofuran-2-il) tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 2-(benzofuran-2-carboxamido)-4-(benzofuran-5-il) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofurano-5-carboxamido)-4-(2,3-difluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzofurano-5-carboxamido)-4-(4-bromo-2,3-difluórfenil)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(7-(1H-pirazol-3-il)benzofuran-2-il)-2-(benzofuran-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(7-(1H-pirazol-4-il)benzofuran-2-il)-2-(benzofuran-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(7-acetoxibenzofuran-2-il)-2-(benzofuran-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(benzofuran-2-carboniloxi)-2-(benizofuran-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(2,3-difluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(3,4-diclorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(4-cloro-3-fluórfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(4-cianofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(7-hidroxibenzofuran-2-il)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamido)-4-(7-metoxibenzofuran-2-il)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-carboxamido)-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 2-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-carboxamido)-4-(7-hidroxibenzofuran-2-il)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(2,3-difluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(2-fluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(3-fluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2,3-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-3,5-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-3-fluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-(7-hidroxibenzofuran-2-il)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 2-(benzo[d]tiazol-5-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

- Ácido 2-(benzo[d]tiazol-6-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(2,3-difluór-4-metilfenil)-2-(4-fluorbenzoklittiazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 5 Ácido 4-(4-cloro-2-fluorfenil)-2-(7-fluorbenzordittiazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-fluorbenzo[d]tiazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 10 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-nitrobenzo[d]tiazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(6-nitrobenzo[d]tiazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(7-fluorbenzo[d]tiazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 15 Ácido 2-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,3-difluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(7-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(7-hidroxibenzofuran-2-il)tiofeno-3-carboxílico
- 20 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,3-difluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(3,4,5-trifluorfenil)tiofeno-3-carboxílico
- 25 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(3,4-diclorofenil)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(3-ciano-4-fluorfenil)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-bromo-24fluorofenil)tiofeno-3-carboxílico
- 30

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2,5-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2-flúor-5-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-3-(trifluormetil)fenil)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-6-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2,3-diflúor-4-metilfenil)-2-(4-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(7-fluorbenzor[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-cloro-3-fluorfenil)-2-(4-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4,6-difluorbenzo[dioxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-hidroxibenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(7-cianobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,3-diflúor-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 2-(6-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,3-diflúor-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(7-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,3-difluor-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(7-cianobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,3-difluor-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,4-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2-cloro-4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2-cloro-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2-metil-4-(trifluormetil)fenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-(trifluormetoxi)fenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-(trifluormetil)fenil)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-bromo-2,3-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-ciano-2-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2,3-difluór-4-metilfenil)-2-(5,6-difluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(2,3-difluór-4-metilfenil)-2-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2,3-difluór-4-metilfenil)-2-(6-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(2,3-difluór-4-metilfenil)-2-(7-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(7-cianobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(7-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(7-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,3,4-trifluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,4-difluór-3-hidroxifenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2,4-difluór-3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(2-fluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(3,4-dimetilfenil)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(3-fluór-4-metilfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2,3-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-3,5-difluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-3-cianofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-3-fluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-ciano-2-fluorfenil)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-fenoxifenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(4-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-metilbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(6-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(7-metilbenzo[d]oxazole-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

- Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(4-formilfenil)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(7-hidroxibenzofuran-2-il)tiofeno-3-carboxílico
- 5 Ácido 2-(benzo[d]oxazol-2-carboxamido)-4-(7-metoxibenzofuran-2-il)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(2,3-difluor-4-metilfenil)-2-(5-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-cloro-3-fluorfenil)-2-(7-fluorbenzo[d]oxazol-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 10 Ácido 2-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(2-metil-5-fenilfuran-3-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico
- 15 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(furan-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-5-fenilfuran-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-(4-clorofenil)furano-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-nitrofurano-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- 25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(furan-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(2-(feniltio)acetamido)-4-(4-(trifluormetil)fenil)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(2,4-diclorofenil)-2-(2-(feniltio)acetamido)tiofeno-3-carboxílico
- 30

- Ácido 4-(2-bromofenil)-2-(2-(feniltio)acetamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2-(feniltio)acetamido)tiofeno-3-carboxílico
- 5 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-fenoxiacetamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido (E)-2-(3-(furan-2-il)acrilamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico
- 10 Ácido (E)-4-(4-bromofenil)-2-(3-(furan-2-il)acrilamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido (E)-4-(4-clorofenil)-2-(2-ciano-3-(furan-2-il)acrilamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 2-(2-(benzofuran-2-il)acetamido)-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxílico
- 15 Ácido 2-(2-(benzofuran-3-il)acetamido)-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(furan-2-il)propanamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(tiofen-2-il)propanamido)tiofeno-3-carboxílico
- 20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-(2-formiltiofen-3-ilóxi)acetamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(furan-2-il)propanamido)tiofeno-3-carboxílico
- 25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(tiofen-2-il)propanamido)tiofeno-3-carboxílico
- Ácido terc-butil 4-(4-clorofenil)-2-(3-(3-fluorfenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico
- 30 Ácido 2-((2-clorobenziloxi)carbonilamino)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(3-benzilureido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(benziloxicarbonilamino)-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 2-(benziloxicarbonilamino)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2,4-dicloro-5-fluorfenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(2,4-diclorofenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-[(2-clorobenziloxi)carbonilamino)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2,6-diclorofenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2-clorofenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2-fluorfenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(3-metoxifenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2,6-diclorofenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2-clorofenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2-fluorbenzil)ureido)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2-fluorfenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-fenetilureido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-fenilpentanamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(4-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 2-(2-benzil-3,3-dimetilbutanamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(3-(2-cloro-4,5-difluorfenil)-2-fluorpropanamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(3-(2-cloro-6-fluorfenil)-2-fluorpropanamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2-metil-3-fenilbutanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(2-metil-3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2,3,6-dimetilfenil)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(3-fluorfenil)ureido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-cloro-2-fluorfenil)-2-(3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-flúor-3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-3-fenilbutanamido)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-3-fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2,6-dimetilfenil)propanamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido terc-butil 4-(4-clorofenil)-2-(3-fenilpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido terc-butil 4-(benzofuran-2-il)-2-(3-fenilpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido (R)-4-(4-clorofenil)-2-(3-(2-clorofenil)-2-fluorpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido (S)-4-(4-clorofenil)-2-(3-(2-clorofenil)-2-fluorpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(2-cloro-3-(2-clorofenil)propanamido)-4-(4-clorofenil) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(2-cloro-3-fenilpropanamido)-4-(4-clorofenil) tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(3-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-fluorpropanamido)-4-(4-clorofenil) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(3-(2-cloro-5-fluorfenil)-2-fluorpropanamido)-4-(4-clorofenil) tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2,6-diclorofenil)-2-fluorpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2-cloro-4,5-difluorfenil)-2-fluorpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-fluorpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2-cloro-5-fluorfenil)-2-fluorpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2-cloro-6-fluorfenil)-2-fluorpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(2-clorofenil)-2-fluorpropanamido) tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-(3-etilfenil)ureido)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1-(4-clorofenil)
ciclopropanocarboxamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2,6-diclorofenil)-2-
fluorpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2-clorofenil)-2-
cianopropanamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2-clorofenil)-2-
fluorpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-(2-cianofenil)propanamido)
tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-metil-3-fenilbutanamido)
tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-fenil-2-(1H-tetrazol-1-
il)propanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-fenilbutanamido)tiofeno-3-
carboxílico

20 Ácido 4-(5-clorobenzofuran-2-il)-2-(3-
fenilpropanamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(benzofuran-2-carboniloxi)-2-
(benziloxicarbonilamino)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2,3-difluor-4-metilfenil)-2-(4-fluorpirazolo
[1,5-a]piridina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 4-(2,3-difluor-4-metilfenil)-2-(pirazolo[1,5-
a]piridina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(4-fluorpirazolo[1,5-
a]piridina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(pirazolo[1,5-a]piridina-2-
carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-cloropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-fluorpirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(7-hidroxibenzofuran-2-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 2-(2,2'-bitiofeno-5-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(2,2'-bitiofeno-5-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(3-cloro-4-(isopropilsulfonil)tiofeno-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 2-(3-cloro-4-(isopropilsulfonil)tiofeno-2-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 2-(3-metiltiofeno-2-carboxamido)-4-(4-(trifluormetil)fenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(3-metiltiofeno-2-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(4-(4-clorofenilsulfonil)-3-metiltiofeno-2-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

25 Ácido 2-(5-cloro-4-metoxitiofeno-3-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(5-feniltiofeno-2-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 2-(tiofeno-2-carboxamido)-4-(4-(trifluormetil)fenil)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(tiofeno-3-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-(tiofeno-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(3,4-dimetilfenil)-2-(3-metiltiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(3,4-dimetilfenil)-2-(tiofeno-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

10 Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(3-metiltiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(tiofeno-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-metiltiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

15 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(5-feniltiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

20 Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(3-metiltiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

4-(4-clorofenil)-2-(tiofeno-3-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido N-(4-(4-bromofenil)-3-carbamoyltiofen-2-il)-3-metiltiofeno-2-carboxílico

25 Ácido 2-(2,5-diclorotiofeno-3-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

Ácido 2-(3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxamido)-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxílico

30 Ácido 2-(tiofeno-2-carboxamido)-4-p-toliltiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2-bromofenil)-2-(3-metiltiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

Ácido 4-(2-bromofenil)-2-(tiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico

5 Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(4-(4-clorofenilsulfonil)-3-metiltiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico; e

Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(5-feniltiofeno-2-carboxamido)tiofeno-3-carboxílico.

Exemplo 2: Ensaio patch clamp de I_{CRAC} *in vitro*

10 Objetivo

O objetivo deste ensaio é examinar os efeitos *in vitro* de compostos de teste sobre canais CRAC clonados (genes de Orai-1 e STIM-1 expressos estavelmente em células HEK293), responsáveis por I_{CRAC} , a corrente do canal de cálcio
15 ativado pela liberação de cálcio.

Artigos de teste e de controle

Formulação: Soluções de estoque de artigo de teste são preparadas em dimetil sulfóxido (DMSO) e armazenadas congeladas. As concentrações de artigo de teste são
20 preparadas frescas diariamente por diluição de soluções de estoque em um tampão de registro externo apropriado. Se necessário, as formulações de artigo de teste são sonificadas (Modelo 2510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT), em temperatura ambiente, para facilitar a dissolução.
25 Em certos casos, as soluções de teste contêm até 0,1% de DMSO, e a presença de DMSO 0,1% não afeta a corrente do canal.

Concentrações e quantidade de artigo de teste

Tipicamente, os efeitos de três (3) concentrações de
30 cada artigo de teste são avaliados (0,1, 1 e 10 μ M). Os

artigos de teste são pesados e preparados como soluções de estoque de 30 mM ou 10 mM em DMSO. O estoque de DMSO é diluído em tampão de registro externo para preparar uma solução de teste de 10 μ M (DMSO final de 0,03% ou 0,1%). A solução de teste de 10 μ M é diluída em tampão de registro externo para preparar soluções de teste de 1 μ M e 0,1 μ M. As soluções de teste contêm até DMSO 0,1% na maior concentração que são diluídas em soluções de teste em concentrações menores.

10 *Artigo de controle positivo*

Soluções de estoque do artigo de controle positivo são preparadas em bateladas, divididas em alíquotas para uso individual, armazenadas congeladas e usadas em até seis meses. A concentração de controle positivo é preparada fresca diariamente por diluição de soluções de estoque em tampão de registro externo. A concentração final de DMSO no artigo de teste de controle positivo é de até 0,1% da solução.

Artigo de controle negativo

20 O artigo de controle negativo é DMSO 0,1% em tampão de registro externo.

Sistemas de teste do canal de íon clonado

As células são mantidas em incubadoras de cultura de tecido por protocolos padronizados CalciMedica. Os estoques são mantidos em armazenamento criogênico. As células usadas para eletrofisiologia são plaqueadas em placas plásticas de cultura de tecido.

Células HEK293

Células HEK293 são transfectadas estavelmente com o 30 cDNAs apropriados do canal iônico (Orai-1/STIM-1). As

células são cultivadas em DMEM (Gibco 11960) suplementado com soro bovino fetal 10% (Gibco 10082), 100 U/ml de penicilina G sódica, 1 mM de piruvato de Na (Gibco 11360), 100 µg/ml de sulfato de estreptomicina (Gibco 10378), 0,5 mg/ml de geneticina (Gibco 10131-035) e 50 µg/ml de zeocina (Invitrogen 45-0430). As células devem ser mantidas a 80% de confluência. No dia anterior ao teste, as células em placas de cultura são lavadas uma vez com D-PBS sem cálcio/magnésio, tratadas com tripsina/EDTA e ressuspensas no meio de cultura e contadas. As células são então diluídas em meio de cultura com soro bovino fetal 1% e plaqueadas em densidade baixa (5-10 K) sobre lamínulas de vidro revestidas com poli-D-lisina em placas de cultura de tecido de 24 poços e colocadas em uma incubadora de cultura de tecido ajustada em 37°C em uma atmosfera de ar 95% umidificado, CO₂ 6%.

Métodos de teste

Câmara de registro e perfusão de artigos de teste

Lamínulas de vidro contendo células são transferidas para uma câmara de registro (Warner Instruments) com perfusão contínua de tampão de registro externo. Durante os registros de I_{CRAC}, todos os tratamentos são liberados por perfusão por banho alimentado por gravidade de reservatórios de seringas descartáveis por meio de uma tubulação de polietileno descartável que drena para um coletor de Teflon. A taxa de fluxo é ajustada entre 1,2-1,5 ml/min, assegurando a troca completa da solução em aproximadamente 1 min. Todos os experimentos são realizados em temperatura ambiente.

Grupos de tratamento com artigo de teste

Para experimentos nos quais o artigo de teste é aplicado por 10 minutos, o paradigma do tratamento está resumido na Tabela 1. Tampão de registro de controle é perfundido por cinco (5) minutos enquanto I_{CRAC} se desenvolve e um valor basal estável é estabelecido; cada célula é usada como seu próprio controle. Cada artigo de teste é aplicado às células virgens ($n \geq 2$, em que n = o número de células/concentração; a 1 concentração/célula) por uma duração de dez (10) minutos (Tabela 1). O artigo de teste é retirado por lavagem por dez (10) minutos para observar a reversibilidade do efeito. Solução salina de registro externo sem cálcio é perfundida por dois (2) minutos para determinar a corrente de fundo na ausência de I_{CRAC} . Solução salina de controle contendo cálcio é reaplicada por três (3) minutos.

Para experimentos nos quais o artigo de teste é aplicado por 30 minutos antes do registro de I_{CRAC} , o paradigma do tratamento está resumido na Tabela 2. Antes do início de cada experimento, as células são incubadas com composto por 30 minutos em temperatura ambiente, e o composto permanece presente ao longo de todos os registros de I_{CRAC} . Células de controle são expostas apenas ao veículo. Após interrupção e estabelecimento da configuração de patch clamp de célula inteira, composto tampão de registro é perfundido por dez (10) minutos. Ao final do período de 10 min, a amplitude de I_{CRAC} é medida. Os efeitos dos compostos são determinados por comparação do sinal de I_{CRAC} em células pré-tratadas com composto com o sinal em células pré-tratadas com veículo. Os compostos na Tabela A inibem o sinal de I_{CRAC} nesse ensaio.

Tabela 1. Esquema de artigo de teste para estudos de aplicação por 10 minutos

Período	Solução	Tempo de exposição
1	Controle basal/ estabilização	5 minutos
2	Artigo de teste	10 minutos
3	Lavagem	10 minutos
4	0 cálcio	2 minutos
5	Controle	3 minutos

Tabela 2. Esquema de artigo de teste para estudos de aplicação por 40 minutos

Período	Solução	Tempo de exposição
	Artigo de teste	30 minutos
1	Artigo de teste	10 minutos
2	Lavagem	10 minutos
3	0 cálcio	2 minutos
4	Controle	3 minutos

5 Grupos de controle de tratamento

Como controle negativo, DMSO 0,1% é aplicado às células virgens ($n = 2$, em que $n =$ o número de células). Este é usado para monitorar a magnitude do resumo de I_{CRAC} . Como controle positivo, 1 μ M de ácido 4-(4-bromofenil)-2-(3-fluorbenzamido)tiofeno-3-carboxílico é rotineiramente aplicado às células virgens ($n = 2$, em que $n =$ o número de células).

Procedimentos de patch clamp de célula inteira

São usados procedimentos padronizados de patch clamp de célula inteira. As composições das soluções extracelulares e intracelulares são mostradas nas Tabelas 3 e 4. As células são visualizadas em um microscópio

invertido (Olympus IX71) e a voltagem fixada (*clamped*) usando um amplificador Multiclamp 700B e o software PClamp (Axon Instruments). Resumidamente, pipetas com patch de borossilicato preenchidas com solução intracelular (Apêndice 1) são posicionadas sobre a membrana celular. Após ser formado o lacre de $G\Omega$, é aplicada sucção até que o patch se rompa e a configuração de célula inteira seja estabelecida. A qualidade da configuração será avaliada com o "teste de membrana" em Clampex para determinar a capacitância da célula (C_m), resistência de entrada (R_m), resistência de acesso (R_a), e mantendo a corrente a -50 mV (1 h). Os dados são armazenados na rede de computador CalciMedica (e com backup feito a cada noite) para análise *off-line*.

15 Tabela 3. Composição da solução extracelular (concentração em mM)

NaCl	120
TEA-Cl	10
HEPES	10
CaCl ₂	10 (e 0)
MgCl ₂	2 (e 12)
Glicose	10

O pH é ajustado até 7,2 com NaOH e a osmolaridade final é ajustada até 325 com sacarose. As soluções são preparadas diariamente. As substâncias químicas usadas na preparação da solução são adquiridas de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), a menos que observado de forma diferente, e são de pureza de grau de reagente ACS ou superior.

20 Tabela 4 Composição da solução intracelular (concentração em mM)

Cs-glutamato	120
HEPES	10
BAPTA	20
MgCl ₂	3

O pH é ajustado até 7,2 com CsOH. As soluções são preparadas em bateladas, divididas em alíquotas e refrigeradas até o uso. Uma alíquota fresca é usada a cada dia e armazenada no gelo ao longo do dia. As substâncias químicas usadas na preparação da solução são adquiridas de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), a menos que observado de forma diferente, e são de grau de reagente ACS.

Procedimento de teste de I_{CRAC}

I_{CRAC} do complexo do canal Orai-1/STIM-1 é ativado por depleção passiva de estoques de cálcio intracelular usando 20 mM de BAPTA na solução intracelular. Os dados do clamp de voltagem são adquiridos com o uso do software Clampex para despertar um protocolo de voltagem de estímulo (mostrado na Tabela 5) aplicado a cada seis (6) segundos. As correntes são digitalizadas a 10 kHz e filtradas a 2 kHz. É empregada compensação capacitiva de célula inteira. Traços de I_{CRAC} representativos são mostrados na Figura 2.

Tabela 5. Protocolo do clamp de voltagem

Voltagem	Descrição
V _h +30 mV	para minimizar a entrada de cálcio entre varreduras
V _{step} até 0 mV por 10 ms	para avaliar corrente "zero"
V _{step} até -100 mV por 10 ms	para medir I_{CRAC} em força de condução elevada
V _{ramp} até +100 mV ao longo de 50 ms	para monitorar o perfil de retificação interno de I_{CRAC}

V_{step} até +50 mV por 10 ms	para estimar corrente extravasada
---------------------------------	-----------------------------------

Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada usando o software Clampfit. I_{CRAC} é medido a -100 mV, e a corrente medida após 5 min é usada como o controle de base. Para estudos de aplicação por 10 minutos, a corrente medida após aplicação por 10 min do artigo de teste é normalizada para a corrente de base e expressa como % do controle. Para estudos de aplicação por 40 min, a corrente medida ao final dos 10 minutos do tempo de registro de I_{CRAC} é usada como comparador. A corrente medida em tampão de "0 cálcio" é usada para subtrair a corrente extravasada de fundo. Os pontos de dados para cada concentração de artigo de teste ($n \geq 2$) são ajustados a uma função sigmóide (SigmaPlot) para determinar a IC_{50} e "Hill slope".

Os Compostos de Fórmula (I)-(V) inibem I_{CRAC} usando tanto o protocolo de aplicação de 10 minutos quanto o de 40 minutos.

Exemplos in vivo

Exemplo 3. Ensaio in vitro de degranulação de mastócitos

Células:

As células RBL-2H3 foram obtidas de ATCC e mantidas em meio completo com FBS 10% a 37°C/CO₂ 6%.

Ensaio:

a) Estimulação com 1 μ M de taspigargina/20 nM de TPA

No dia anterior à realização do ensaio, as células RBL-2H3 são plaqueadas em uma placa de 96 poços. As células são desenvolvidas a 37°C/CO₂ 6% de um dia para o outro. No dia seguinte, as células são lavadas duas vezes em tampão

de HBSS com 1,8 mM de CaCl_2 e soro bovino fetal 1,75% (FBS). Setenta μl de um composto de teste preparado em tampão de HBSS com 1,8 mM de CaCl_2 + FBS 1,75% são adicionados e incubados por 10 minutos a $37^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ 6%. As células são estimuladas pela adição de 7 μl de 11X taspigargina/TPA (11 μM de taspigargina/220 nM de TPA) e incubadas a $37^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ 6% por 120 minutos. O meio é coletado e lisados de células são preparados pela adição de 70 μl de Triton X-100 0,05% em HBSS com 1,8 mM de CaCl_2 . Os níveis de β -hexosaminidase são medidos tanto no meio quanto nos lisados de células. O ensaio de β -hexosaminidase é realizado por adição de 40 μl de 1 mM substrato de p-nitrofenil-acetil-glicosamida em 0,05 M de citrato de sódio (pH 4,5) a 10 μl de amostra (meio condicionado ou lisado de células), incubação por 60 minutos a 37°C , e depois adição de 100 μl de 0,05 M de carbonato de sódio/0,05 M de bicarbonato de sódio (pH 10,5), misturando-se cuidadosamente e lendo a absorbância a 405 nm. A percentagem de β -hexosaminidase liberada é calculada da seguinte forma: $A_{405}(\text{meio}) / (A_{405}(\text{meio}) + A_{405}(\text{lisado}))$. O valor da IC_{50} é calculado como a concentração na qual 50% da β -hexosaminidase liberada em células tratadas com veículo são inibidos.

Os Compostos de Fórmula (I)-(V) são inibidores nesse ensaio.

b) Estimulação com IgE-DNP

No dia anterior à realização do ensaio, as células RBL-2H3 são plaqueadas em 200 μl de meio completo em uma placa de 96 poços por 1 hora. Vinte μl de 11X DNP-IgE são adicionados, e as células são desenvolvidas a $37^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ 6%

de um dia para o outro. No dia seguinte, as células são lavadas duas vezes em tampão de HBSS com 1,8 mM de CaCl_2 e 1,75% de soro bovino fetal (FBS). Setenta μl de um composto de teste preparado em tampão de HBSS com 1,8 mM de CaCl_2 e 5 FBS 1,75% são adicionados e incubados por 10 minutos a $37^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ 6%. As células são estimuladas pela adição de 7 μl de 11X DNP-BSA e incubadas a $37^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ 6% por 30 minutos. O meio é coletado e lisados de células são preparados pela adição de 70 μl de Triton X-100 0,05% em HBSS com 1,8 mM de 10 CaCl_2 . Os níveis de β -hexosaminidase são medidos tanto no meio quanto nos lisados de células. O ensaio de β -hexosaminidase é realizado por adição de 40 μl de 1 mM de substrato de p-nitrofenil-acetil-glicosamida em 0,05 M de citrato de sódio (pH 4,5) a 10 μl de amostra (meio 15 condicionado ou lisado de células), incubação por 60 minutos a 37°C , e depois adição de 100 μl de 0,05 M de carbonato de sódio/0,05 M de bicarbonato de sódio (pH 10,5), misturando-se cuidadosamente e lendo a absorbância a 405 nm. A percentagem de β -hexosaminidase liberada é 20 calculada da seguinte forma: $A_{405}(\text{meio}) / (A_{405}(\text{meio}) + A_{405}(\text{lisado}))$. O valor da IC_{50} é calculado como a concentração na qual 50% da β -hexosaminidase liberada em células tratadas com veículo são inibidos.

Os Compostos de Fórmula (I)-(V) são inibidores nesse 25 ensaio.

Exemplo 4: Ensaio in vitro da liberação de citocina por células T

Células:

Células de Jurkat E6-1 foram obtidas de ATCC e 30 mantidas em meio completo com FBS 10% a $37^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ 6%.

Ensaio:

No dia anterior à realização do ensaio, as células de Jurkat T são plaqueadas em 90 µl de tampão de HBSS com 1,8 mM de CaCl_2 e soro bovino fetal 1,75% (FBS) em uma placa de 5 96 poços em uma densidade de $1,5 \times 10^5$ células/poço por 3 horas. Dez µl de 10X composto de teste preparado em HBSS são adicionados e incubados por 10 minutos a $37^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ 6%. As células são estimuladas pela adição de 10 µl de 11X PHA/TPA (27,5 µg/ml de PHA/880 nM de TPA) e incubadas a 10 $37^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ 6% por 20 horas. No dia seguinte, os sobrenadantes são coletados e testados quanto aos níveis de IL-2 por ELISA de acordo com os protocolos do fabricante. O valor da IC_{50} é calculado como a concentração na qual 50% da IL-2 secretada em células tratadas com veículo são inibidos.

15 Os Compostos de Fórmula (I)-(V) são inibidores nesse ensaio.

Exemplo 5. Efeitos dose-resposta de um composto de Fórmulas (I)-(V), CSA ou rapamicina em DTH do coxim da pata de camundongos

20 **Objetivo:** Determinar os efeitos de dose-resposta do composto de teste na resposta de DTH induzida por mBSA em coxins da pata quando a dosagem é feita durante a fase de sensibilização, bem como na fase de indução.

Animais: Machos de camundongos Swiss Webster com 25 aproximadamente 20-25 gramas no início do estudo.

Materiais: BSA metilado (Sigma) adjuvante completo de Freund (Difco) mais H37 RA de *M. tuberculosis* suplementar (Difco).

Design geral do estudo:

30 Os camundongos são anestesiados com isofluorano e

receberam injeções intradérmicas de antígeno de 0,1 ml na base da cauda (D0, D07). O antígeno é preparado por produção de uma solução de 4 mg/ml em água estéril. Volumes iguais de antígeno e adjuvante completo de Freund, ao qual 5 4 mg/ml MTB são adicionados (sonificar por 5 minutos após adição de MTB ao óleo), são emulsificados por mistura manual até que um glóbulo desse material mantenha sua forma quando colocado na água. O tratamento com composto de teste é iniciado no dia 0, a cada 24 horas (intervalos de 24 10 horas) e continuou até o 10° dia, quando é feito o ataque.

No 10° dia, os animais são injetados no coxim da pata traseira direita com 20 µl de 10 mg/ml de mBSA. Cinco machos não sensibilizados são injetados com mBSA no coxim da pata. Vinte e quatro horas mais tarde (11° dia), as 15 patas traseiras direita e esquerda são seccionadas no maléolo medial e lateral e pesadas, e a diferença de peso induzidas pela injeção de antígeno é determinada.

Análise estatística. Os pesos das patas (média \pm SE) para cada grupo são analisados quanto às diferenças usando 20 um teste t de Student ou ANOVA com pós-teste de Dunnett. A significância estatística é ajustada a $p < 0,05$.

Tabela 5. Machos dos grupos de tratamento

Grupo	N	Tratamento 10 ml/kg a cada 24 horas, via oral
1	5	Controles normais (sem sensibilização) Injetar mBSA apenas na direita
2	8	DTH + Veículo (PEG 400 70% /Água 30%)
3	8	DTH + Composto de teste (50 mg/kg, via oral, a cada 24 horas)

4	8	DTH + Composto de teste (100 mg/kg, via oral, a cada 24 horas)
5	8	DTH + Composto de teste (200 mg/kg, via oral, a cada 24 horas)
6	8	DTH + Composto de teste (300 mg/kg, via oral, a cada 24 horas)
7	8	DTH + CSA (100 mg/kg a cada 24 horas, intraperitoneal)
8	8	DTH+Rapamicina (5 mg/kg a cada 24 horas, intraperitoneal)

Espera-se que os Compostos de Fórmula (I)-(V) sejam eficazes nesse modelo.

Exemplo 5A: Dados farmacocinéticos de um composto de Fórmulas (I)-(V) em ratos

5 A biodisponibilidade e propriedades farmacocinéticas no plasma em ratos de composto de Fórmulas (I)-(V) administrado oralmente em PEG 400 25%/etanol 20%/veículo de H₂O 55%. Dois grupos de tratamento, (1) um grupo de dose intravenosa a 2 mg/kg; e (2) um grupo de dose oral a 10
10 mg/kg, são administradas a machos de rato Sprague-Dawley (3 ratos por grupo), pesando aproximadamente 250-300 g. Até 10 pontos do tempo são coletados para cada grupo. Pontos do tempo típicos são: pré-dose, 15, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas. Até 300 µl de sangue total são coletados
15 através de uma cânula na veia jugular em cada ponto do tempo. O sangue total é coletado em tubos de microcentrífuga contendo anticoagulante e centrifugado a 5.000 rpm em um microcentrífuga por 5 minutos, antes do plasma ser transferido para um tubo de microcentrífuga
20 limpo. As amostras de plasma são submetidas à análise

bioanalítica.

Exemplo 6: Efeito de composto de teste no modelo de artrite induzida por colágeno em ratos (CIA)

Objetivo: Determinar a eficácia de Compostos de teste administrados por dosagem oral a cada 24 horas, na inibição da inflamação, destruição de cartilagem e reabsorção óssea do desenvolvimento de artrite por colágeno do tipo II em ratos.

Animais: Fêmeas de ratos Lewis (Charles River # 7246950), pesando 125-150 g no início do estudo. Quarenta ratos são injetados com colágeno para obter responsivos sólidos nos dias 10 e 11. Quatro animais não imunizados servem como controles normais.

Materiais: Composto de teste, colágeno do tipo II, adjuvante incompleto de Freund, ácido acético. O composto de teste é preparado em uma concentração de 10 mg/ml em PEG 400 50%/água 50%. O colágeno é preparado por produção de uma solução de 4 mg/ml em ácido acético 0,01 N. Volumes iguais de colágeno e adjuvante incompleto de Freund são emulsificados por mistura manual até que um glóbulo desse material mantenha sua forma quando colocado na água.

Design geral do estudo: Animais (10 ratos/grupo for artrite, 4 ratos/grupo para controle normal).

Os animais nos grupos de artrite são anestesiados com isofluorano e receberam injeções de colágeno (D0); cada animal recebe 300 µl da mistura espalhados sobre 3 lo subcutâneos nas costas. No 6º Dia (D6), os animais são anestesiados novamente e recebem uma segunda injeção de colágeno, como antes.

A dosagem oral de Composto de teste em intervalos de

24 horas (a cada 24 horas) é iniciada no Dia 0 usando um volume de dose de 5 ml/kg para soluções orais. Os ratos são pesados no Dia 0 e nos 3°, 6° e 9°-17° dias de artrite, e medições com compasso nos tornozelos são feitas todos os dias, começando no 9° Dia. Os pesos corporais finais são obtidos no 17° Dia de artrite. No 17° Dia, todos os animais são anestesiados para coleta de sangue final e depois são sacrificados. Subseqüentemente, as patas traseiras e os joelhos são removidos, as patas traseiras são pesadas e depois (com os joelhos) colocadas em formalina para processamento para microscopia. Os fígados, baço e timo e rins também são removidos, são retirados tecido estranhos e são pesados. Os rins são mantidos em formalina para histopatologia.

A coleta de amostras ocorrerá no 1° dia e envolve os grupos 2-5 com amostras obtidas de todos os grupos. Isso faz com que todos os animais sejam tratados similarmente e é importante para os parâmetros clínicos e pesos hepáticos finais.

Os Compostos de Fórmulas (I)-(V) produzem uma redução significativa de artrite nesse modelo.

Exemplo 7: Efeito de compostos de Fórmulas (I)-(V) sobre colite induzida por DNBS em ratos

Procedimento: Machos de ratos Wistar pesando 200 ± 20 g são deixados em jejum por 24 horas antes do uso. Colite distal é induzida por instilação intracolônica de DNBS (ácido 2,4-dinitrobenzeno sulfônico, 20 mg em 0,5 ml de etanol 30%) com um cateter de 12 cm de comprimento, seguido por injeção suave de ar (2 ml) através do cateter para assegurar que a solução permaneça no cólon. Os animais são

divididos em grupos de 5 cada. A substância de teste e veículo são administrados diariamente ou duas vezes ao dia pela via de administração apropriada 24 horas e 1 hora antes da instilação de DNBS e depois por 6 dias consecutivos posteriormente. Um grupo de controle normal é tratado com NaCl 0,9% isoladamente, sem ataque com DNBS. Os animais são sacrificados 12 horas após a dose de duas vezes ao dia final e 24 horas após a dose diária final, e o cólon é removido e pesado. Durante o experimento, o peso corporal, a pesquisa de sangue oculto nas fezes e a consistência das fezes são monitorados diariamente. Além disso, quando a cavidade abdominal é aberta antes da remoção do cólon, são observadas adesões entre o cólon e outros órgãos, bem como a presença de ulceração colônica após remoção e pesagem de cada cólon (uma pontuação de dano macroscópico é registrada de acordo com critérios de pontuação estabelecidos). A proporção de cólon/peso corporal é calculada de acordo com a fórmula: $\text{Cólon (g)/PC} \times 100$. O aumento "líquido" na proporção de grupo de controle de veículo + DNBS em relação ao grupo de controle de veículo é usado como uma base para comparação com grupos individuais tratados, e expresso como "Dec. (%)" (diminuição percentual). Uma redução de 30% ou mais ($\geq 30\%$) na proporção de cólon/peso corporal, em relação ao grupo de controle tratado com veículo, é considerada significativa.

Sulfasalazina é usada como o agente de teste-padrão. (Hogaboam C.M., e cols. "An orally active non-selective endothelin receptor antagonist, bosentan, markedly reduces lesion in a rat model of colitis". *Eur. J. Pharmacol.* 309: 261-269, 1996; Yue G, e cols., "In some embodiments, the

21-aminosteroid tirilazid mesylate ameliorates inflammatory bowel disease in rats". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 276: 265-270, 1996.)

Espera-se que os Compostos de Fórmula (I)-(V) reduzam colite nesse modelo.

Exemplo 8. Efeito de compostos de Fórmulas (I)-(V) sobre rejeição de transplantes de pele em ratos

Procedimento. Ratos Lewis e Brown Norway livres de patógenos específicos com 10 semanas de idade são adquiridos de Charles River e abrigados sob condições limpas convencionais. Os animais são manipulados e é permitido que eles se aclimatizem por um período de duas semanas. *Doadores de pele:* fêmeas de ratos Brown Norway, com 10 semanas de idade. *Receptores de pele:* fêmeas de ratos Lewis, com 10 semanas de idade.

Os ratos Brown Norway doadores são mortos para servir como doadores de 5 a 8 transplantes de pele. Imediatamente após a morte dos ratos Brown Norway, a pele abdominal dos ratos é raspada e são retirados transplantes de pele de 20 mm de diâmetro de tamanho. Após remoção de tecido conjuntivo, esses enxertos são transplantados em ratos Lewis. Isso é realizado por raspagem a pele dorsal superior do rato Lewis sob anestesia com isofluorano, removendo um pedaço de pele de 15 mm de diâmetro por punção e substituição com um transplante de pele derivado do rato Brown Norway.

Durante o estudo cada enxerto é fixado por 4-6 pontos usando Safil 6/0 violeta (B Braun, Aesculap) e coberto por Curativo de Gaze de Parafina BP (3 x 3 cm, Smith & Nephew), um pedaço de gaze e fita cirúrgica. Essa adaptação minimiza

a possibilidade de afrouxamento de um transplante por razões diferentes de rejeição.

Em todos os casos, os transplantes são protegidos com bandagens; estas são removidas após seis dias para permitir a inspeção diária do transplante.

A rejeição é monitorada por avaliação dos primeiros sinais de inflamação (vermelhidão) e necrose (endurecimento e escurecimento do enxerto).

Experimento clínico de fase II da segurança e eficácia de compostos de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com artrite reumatóide ativa.

O objetivo desse experimento de fase II é investigar a segurança, tolerabilidade, PK, PD e eficácia de infusões intravenosas únicas e repetidas de um composto de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com artrite reumatóide ativa.

Pacientes: Os indivíduos elegíveis serão homens e mulheres entre as idades de 18 e 75 anos.

Critérios:

Critérios de inclusão:

- Todos os indivíduos devem usar contracepção aceitável para assegurar que não ocorram gravidezes durante a evolução do estudo e por pelo menos 12 semanas após a dosagem para homens e por 32 semanas após dosagem para mulheres;

- Índice de massa corporal dentro da faixa de 18,5 - 35 kg/m², inclusive, além de uma faixa de peso de 55 - 95 kg;

- O indivíduo deve ser capaz de conceder autorização informada e pode atender às exigências e cronograma do estudo;

- O indivíduo deve ter um diagnóstico de RA de acordo com os critérios revisados de 1987 do "American College of Rheumatology" (ACR);

5 - O indivíduo deve ter uma pontuação de atividade da doença DAS28 de mais do que 4,2 na seleção e pré-dose;

- O indivíduo deve ter um nível sérico de CRP \geq 0,5 mg/dl ou um nível de ESR de 28 mm/hora na seleção e pré-dose;

10 - O indivíduo NÃO recebeu nenhuma terapia biológica no passado, incluindo substâncias biológicas para o tratamento de artrite reumatóide;

15 - O indivíduo deve ter testes de função hepática, incluindo alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST), em até 1,5 vezes o limite superior do normal (ULN) e fosfatase alcalina (ALP) em até 3 vezes ULN na seleção. O paciente também deve ter bilirrubina total dentro do ULN na seleção;

20 - O indivíduo deve ter recebido pelo menos 3 meses de metotrexato e deve estar em uma dose estável de metotrexato (até 25 mg/semana) por pelo menos 8 semanas antes da seleção e desejar permanecer nessa dose por todo o estudo;

25 - Se, além do metotrexato, estiver sendo usada sulfasalazina, o indivíduo deve estar em uma dose estável por pelo menos 4 semanas antes da seleção e desejar permanecer nessa dose por todo o estudo;

- Sem além do metotrexato, hidróxicloroquina ou cloroquina estiver sendo usada, o indivíduo deve estar em uma dose estável por pelo menos 3 meses antes da seleção e desejar permanecer nessa dose por todo o estudo;

30 - Aqueles indivíduos em uso de outras terapias anti-

reumáticas orais, que podem incluir fármacos antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs), inibidores da COX-2, glicocorticóides orais, por exemplo, prednisolona (aproximadamente 10 mg/dia), devem estar em regimes de dosagem estáveis por pelo menos 4 semanas antes da seleção e desejar permanecer nesse regime por todo o estudo. Os indivíduos que recebem glicocorticóides intramusculares, por exemplo, metilprednisolona (aproximadamente 120 mg/mês), devem estar em um regime de dosagem estável por pelo menos 3 meses antes da seleção e desejar permanecer nesse regime por todo o estudo;

- O indivíduo deve estar em uma dose estável de suplementos do folato (5 mg/semana) por pelo menos 4 semanas antes.

15 Critérios de exclusão:

- Qualquer anormalidade clinicamente relevante identificada na avaliação médica de seleção, exames laboratoriais (por exemplo, parâmetros de hematologia fora dos limites normais), ou ECG (12 eletrodos ou Holter);

20 - O indivíduo possui um resultado positivo para antígeno de superfície de hepatite B ou anticorpo para hepatite C na seleção;

- O indivíduo possui uma história de testes de função hepática elevados em mais de uma ocasião (ALT, AST e ALP > 3 x o limite superior do normal (ULN); bilirrubina total > 1,5 x ULN) nos últimos 6 meses;

- Exposição prévia ou infecção passada causada por *Mycobacterium tuberculosis*;

- O indivíduo possui uma infecção aguda;

30 - O indivíduo possui uma história de infecções

repetidas, crônicas ou oportunistas que, na opinião do investigador e/ou monitor médico de GSK, coloca o indivíduo em um risco inaceitável como participante nesse experimento;

5 - O indivíduo possui uma história de malignidade, exceto carcinoma de célula basal cirurgicamente curado ou mulheres com carcinoma cervical curado (> 2 anos antes);

10 - O indivíduo possui uma história de vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou outra doença de imunodeficiência;

15 - O indivíduo cuja depuração de creatinina calculada é de menos de 50 ml/min; O indivíduo possui condições cardíacas, pulmonares, metabólicas, renais, hepáticas ou gastrintestinais significantes que, na opinião do investigador e/ou monitor médico de GSK, coloca o indivíduo em um risco inaceitável como participante nesse experimento;

20 - O indivíduo fez uso de ciclosporina, leflunomida, ciclofosfamida ou azatioprina em até 1 mês antes da seleção. Indivíduos que fizeram uso de ciclosporina, leflunomida, ciclofosfamida ou azatioprina no passado devem ter se recuperado de todos os eventos adversos relacionados ao fármaco;

25 - O indivíduo fez uso de sais de ouro ou d-penicilamina em até 1 mês antes da seleção. Indivíduos que fizeram uso de sais de ouro ou d-penicilamina no passado devem ter se recuperado de todos os eventos adversos relacionados ao fármaco;

30 - O indivíduo recebeu glicocorticóides intra-articulares em até 1 mês antes da seleção;

- História recente de distúrbios de sangramento, anemia, doença péptica ulcerosa, hematêmese ou sangramento gastrointestinal;

- Indivíduos com uma história de doença hematológica ou distúrbios plaquetários adquiridos, incluindo trombocitopenia induzida por fármacos, trombocitopenia idiopática aguda ou doença de von Willebrand;

- Indivíduos com um risco conhecido de hemorragia intracraniana, incluindo cirurgia do sistema nervoso central (SNC) nos últimos 12 meses, malformações vasculares arteriais, aneurismas, trauma craniano fechado significativo em até 6 meses ou qualquer outro incidente que o investigador e/ou monitor médico considere relevante;

- O indivíduo possui Hb <10 g/decilitro (dl) e contagem de plaquetas < 150 x 10⁹/litro (l);

- Doação de sangue de mais de 500 ml dentro de um período de 56 dias antes da dosagem;

- Uma relutância de indivíduos do sexo masculino em se abster de relação sexual com mulheres grávidas ou lactantes; ou uma relutância do indivíduo do sexo masculino em usar preservativos com espermicidas, além de sua parceira usar outra forma de contracepção como, por exemplo, dispositivo intra-uterino (DIU), diafragma com espermicida, contraceptivos orais, progesterona injetável, implantes subdérmicos de levonorgestrel ou uma ligação tubária, caso as mulheres possam engravidar por pelo menos 12 semanas após dosagem;

- Uma relutância de mulheres em idade fértil em usar contracepção adequada, como definido na seção de restrição do estudo. Se necessário, mulheres fora da idade fértil (ou

seja, pós-menopausa ou cirurgicamente estéreis, por exemplo, ligação tubária ou histerectomia ou ooforectomia bilateral) serão confirmadas. O estado de pós-menopausa será confirmado por concentrações séricas de hormônio folículo-estimulante (FSH) e de estradiol na seleção. A esterilidade cirúrgica será definida como mulheres que tiveram uma histerectomia, ligação tubária ou ooforectomia bilateral documentadas;

10 - O indivíduo possui uma história de uso de fármacos que criam dependência em até 12 meses antes da seleção;

- História de consumo regular de álcool que excede uma ingestão semanal média de mais do que 21 unidades ou uma ingestão diária média de mais do que 3 unidades (homens) ou uma ingestão semanal média de mais do que 14 unidades ou uma ingestão diária média de mais do que 2 unidades (mulheres). Indivíduos que consomem regularmente mais de 12 unidades de álcool em um período de 24 horas também serão excluídos. Uma unidade é equivalente a 220 ml de cerveja ou 1 medida (25 ml) de destilado ou 1 taça (125 ml) de vinho;

20 - Teste de gravidez positivo ou lactação na seleção;

- Participação em um experimento com qualquer fármaco em investigação em até 3 meses ou 5 meias-vidas (o que for mais longo) antes.

Design do estudo: Esse é um estudo de ajuste de dose, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, adaptivo, para investigar a segurança, tolerabilidade, PK, PD e eficácia de infusões intravenosas únicas e repetidas de um composto de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com artrite reumatóide ativa. O estudo é dividido em 2 partes: Parte A
30 é uma fase de ajuste de dose, adaptivo, que fornecerá

segurança, tolerabilidade, PK e PD em infusões intravenosas únicas. A Parte B é uma fase de doses repetidas que fornecerá segurança, tolerabilidade, PK, PD e eficácia após infusões intravenosas repetidas de um nível de dose
5 selecionado.

Medidas do resultado primário:

- Segurança e tolerabilidade após doses únicas crescentes de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III) em 1 mês e após 3 doses repetidas de um composto de Fórmulas
10 (I)-(V) em 3 meses. Eficácia clínica (pontuação DAS28) de um composto de Fórmulas (I)-(V) em 1 mês.

Medidas do resultado secundário:

- DAS28 médio ponderado após doses intravenosas únicas e repetidas.
- 15 - Parâmetros plasmáticos da PK de um composto de Fórmulas (I)-(V) após doses intravenosas únicas e repetidas, incluindo concentrações (séricas) livres e ligadas de um composto de Fórmulas (I)-(V), $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , depuração, volume de distribuição e proporção de acúmulo.
- 20 - Critérios de resposta DAS28 e EULAR após doses intravenosas únicas e repetidas.
- Resposta ACR20/ACR50/ACR70 após doses intravenosas únicas e repetidas.
- Número de articulações edemaciadas avaliadas usando
25 contagens de 28 articulações.
- Número de articulações sensíveis/dolorosas avaliadas usando contagens de 28 articulações.
- Avaliação da dor do indivíduo.
- Avaliação global do médico da condição da artrite.
- 30 - Avaliação global do pacientes da condição da

artrite.

- Índice de incapacidade funcional ("Health Assessment Questionnaire").

- Proteína C-reativa (CRP).

5 - ESR.

- Índice de fadiga global.

- Índice de incapacidade HAQ.

- Biomarcadores farmacodinâmicos após doses intravenosas únicas e repetidas.

10 - AUC₅₀ e EC₅₀ características para alterações do ponto final clínico com modelo de exposição plasmática, como avaliadas por modelos PK/PD sigmóides de E_{max} e de resposta indireta.

- Imunogenicidade (anticorpos humanos anti-composto de

15 Fórmulas (I)-(V))

Experimento clínico de fase II da segurança e eficácia de compostos de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com psoríase grave, recalcitrante, do tipo placa.

20 O objetivo desse experimento de fase II é investigar a segurança, eficácia e tolerabilidade de um composto de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com psoríase grave, recalcitrante, do tipo placa.

Pacientes: Os indivíduos elegíveis serão homens e mulheres entre as idades de 18 e 75.

25 **Critérios:**

Critérios de inclusão:

- O paciente possui psoríase grave, recalcitrante, do tipo placa e não obteve sucesso com pelo menos 1 terapia sistêmica (para os objetivos desse estudo, psoraleno com
30 luz ultravioleta A é considerado como sendo uma terapia

sistêmica);

- O paciente possui envolvimento psoriático de pelo menos 10% de BSA;

5 - O paciente possui uma pontuação de PSGA de 4 ou mais;

10 - O paciente, se mulher, é cirurgicamente estéril ou 2 anos pós-menopausa ou, se, em idade fértil, está usando atualmente a método de contracepção medicamente aceito, e concorda em continuar com uso desse método pela duração do estudo (e por 30 dias após participação no estudo). Métodos de contracepção aceitáveis incluem: abstinência, contraceptivo esteroidal (oral, transdérmico, implantado ou injetado) em conjunto com um método de barreira, ou dispositivo intra-uterino (DIU);

15 - O paciente, se homem, é cirurgicamente estéril ou, se em idade fértil, está atualmente usando um método aprovado de controle da natalidade, e concorda em continuar com o uso desse método pela duração do estudo (e por 60 dias após receber a última dose de um composto de Fórmulas (I)-(V) por causa dos possíveis efeitos sobre a espermatogênese);

20 - O paciente deve concordar e ser capaz de seguir aos procedimentos e restrições do estudo e desejar retornar para a clínica para a avaliação de acompanhamento, como especificado nesse protocolo.

25 Critérios de exclusão:

30 - O paciente possui recebeu tratamento com tratamentos sistêmicos para psoríase (especificamente, retinóides, metotrexato, ciclosporina A, etanercept, efalizumab, outros agentes biológicos ou outros imunomoduladores) em até 4

semanas, ou terapia a base de UV em até 2 semanas, ou alefacept em até 6 semanas do 1º dia planejado do tratamento do estudo;

5 - O paciente recebeu tratamento com inibidores potentes de CYP3A4, incluindo ciclosporina, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina e troleandomicina, inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou nefazodona em até 1 semana (7 dias) do 1º dia planejado do
10 tratamento do estudo;

- O paciente está recebendo atualmente warfarin;

- O paciente possui hipersensibilidade a um composto de Fórmulas (I)-(V) ou qualquer componente de um composto de Fórmula (I), (II) ou (III);

15 - O paciente possui um ou mais dos seguintes valores de bioquímica sérica, como determinado na visita de seleção (visita 1):

- níveis de bilirrubina de mais do que 2 vezes o limite superior do normal (ULN);

20 - níveis de ALT ou AST de mais do que 2 vezes o ULN;

- níveis séricos de creatinina de mais do que 2 mg/dl;

- O paciente necessita de tratamento atual para HIV com inibidores de protease;

25 - O paciente está em uso de medicação para um diagnóstico clínico de ulceração gastrointestinal ou apresentou melena ou hematêmese nas 3 semanas anteriores;

- O paciente é uma mulher grávida ou lactante;

30 - O paciente recebeu tratamento com um fármaco em investigação em até 4 semanas em relação ao 1º dia planejado do tratamento do estudo.

Design do estudo: Esse é um estudo de escalonamento de dose, exploratório, aberto, não randomizado, da eficácia, segurança e tolerabilidade de um composto de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com psoríase grave, recalcitrante, do tipo placa.

Experimento clínico de fase II da segurança e eficácia de compostos de Fórmulas (I)-(V) para a profilaxia de rejeição aguda após transplante renal.

O tratamento imunossupressor padronizado após transplante renal é uma combinação de tacrolimus, micofenolato mofetil, e prednisolona. Com esse regime, a incidência de rejeição aguda nos primeiros seis meses após transplante pode cair até cerca de 20%. O principal desafio no presente consiste em melhorar o resultado de longo prazo por prevenção de nefropatia crônica por aloenxerto (CAN). Como a rejeição aguda é um forte indicador de CAN, uma diminuição adicional na incidência de rejeição aguda pode melhorar a sobrevida de longo prazo do enxerto. O objetivo desse experimento clínico de fase II é investigar a eficácia e segurança de um composto de Fórmulas (I)-(V) para a profilaxia de rejeição aguda após transplante renal.

Pacientes: Os indivíduos elegíveis serão homens e mulheres com mais de 18 de idade, ou mais.

Critérios:

Critérios de inclusão:

- Receptores de transplante renal;
- Autorização informada aprovada pelo IRB assinada, datada e com testemunhas;

Critérios de exclusão:

- Gravidez;

- Doador vivo, que seja HLA idêntico;
- Síndrome hemolítica urêmica como doença renal original;
- Glomeruloesclerose focal segmentar que ocorreu em um
5 enxerto prévio;
- Mais de dois enxertos previamente mal sucedidos e/ou PRA > 85%;
- Diabetes melito atualmente não tratado com insulina;
- Contagem de leucócitos totais < 3.000/mm³ ou
10 contagem de plaquetas < 75.000/mm³;
- Infecção ativa com hepatite B, hepatite C ou HIV;
- História de tuberculosis.

Design do estudo: Esse é um estudo intervencionista, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, sobre a
15 eficácia e segurança do uso profilático de um composto de Fórmulas (I)-(V). Um grupo receberá uma dose única de um composto de Fórmulas (I)-(V) intravenosamente no momento do transplante, e o outro grupo recebe uma infusão de placebo.

Resultado primário:

- 20 - Determinar a incidência e gravidade de rejeição aguda confirmada por biópsia nos primeiros seis meses após o transplante.

Resultados secundários:

- 25 - Função renal estimada pela depuração de creatinina endógena em 6 meses.
- Ocorrência de nefropatia crônica por aloenxerto em 6 meses.
- Incidência cumulativa de infecções e malignidades em 6 meses.
- 30 - Custos médicos durante os primeiros 6 meses após o

transplante.

- Sobrevida do paciente e do enxerto.

Experimento clínico de fase II da segurança e tolerabilidade de um composto de Fórmulas (I)-(V) em 5 pacientes com colite ulcerativa ativa (UC).

O objetivo desse experimento de fase II é investigar a segurança, tolerabilidade de um regime com composto de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com colite ulcerativa ativa.

Pacientes: Os indivíduos elegíveis serão homens e 10 mulheres com 18 anos de idade ou mais.

Critérios:

Critérios de inclusão:

- Pacientes com UC ativa em terapia com 5-ASA e também tratada com 6-MP e/ou corticosteróides ou que também foram 15 tratados previamente com AZA, 6-MP ou corticosteróides e não pode tolerá-los;

- Pontuação de Mayo de 6 a 10 pontos com doença moderada a grave por endoscopia (pontuação de Mayo de pelo menos 2) realizada < 14 dias da administração do fármaco do 20 estudo;

- Indivíduos com as seguintes medicações podem ser incluídos no estudo, se as medicações estiverem de acordo com as seguintes posologias antes da administração do fármaco do estudo e se não foram previstas alterações 25 durante o estudo; prednisolona < 20 mg por dia (ou equivalente) (a dose deve ser estável por pelo menos 2 semanas antes da administração do fármaco do estudo); 5-ASA (a dose deve ser estável por pelo menos 4 semanas antes da administração do fármaco do estudo); AZA ou 6-MP (a dose 30 deve ser estável por pelo menos 3 meses antes da

administração do fármaco do estudo); esteróides ou 5-ASA retais (devem estar estáveis por pelo menos 4 semanas antes da administração do fármaco do estudo);

- Indivíduos que utilizam medicações retais devem ter
5 doença visível na sigmoidoscopia a ≥ 20 cm;

- Os valores laboratoriais na seleção devem obedecer a certos critérios:

- Mulheres devem estar na pós-menopausa (> 12 meses sem menstruar) ou cirurgicamente estéreis (por exemplo, por
10 histerectomia e/ou ooforectomia bilateral) ou devem estar usando contracepção eficaz (por exemplo, contraceptivos orais, dispositivo intra-uterino (DIU), método de barreira dupla de preservativo e espermicida) por pelo menos 4 semanas antes da administração do fármaco do estudo e
15 concordar em continuar a contracepção pela duração de sua participação no estudo; e

- Indivíduos do sexo masculino sexualmente ativos devem usar um método de contracepção de barreira durante a duração do estudo.

20 Critérios de exclusão:

- Terapia anti-TNF em até 8 semanas antes da administração do fármaco do estudo;

- Qualquer terapia experimental mais terapia ≤ 4 semanas antes da administração do fármaco do estudo;

25 - Tratamento prévio com qualquer anticorpo monoclonal ou proteínas de fusão a base de imunoglobulina 8 semanas antes do tratamento do estudo;

- Presença de síndrome de Cushing;

- Megacólon tóxico ou doença fulminante que
30 provavelmente necessite de colectomia;

- Contra-indicação à colonoscopia ou sigmoidoscopia;
- Imunodeficiência primária ou secundária;
- Doença autoimune além da UC, com as exceções de síndrome de Sjögren ou hipotireoidismo;
- 5 - História de malignidade, excluindo de célula basal ou escamosa da pele adequadamente tratada e curada, ou cervical carcinoma *in situ*;
- Doença psiquiátrica importante (indivíduos com depressão estável que recebem tratamento adequado serão
- 10 permitidos no estudo);
- Evidências de infecção aguda ou crônica, como evidenciado por:
 - cultura de fezes positiva para patógenos e/ou toxina de *Clostridium difficile*;
 - 15 - achados na radiografia de tórax da seleção, por exemplo, infiltrados pulmonares ou adenopatia;
 - tratamento atual para infecção por tuberculose, evidências clínicas ou radiológica de TB ativa ou, para indivíduos na América do Norte, um PPD positivo, sem
 - 20 profilaxia prévia;
 - Herpes zoster \leq 3 meses, antes da administração do fármaco do estudo;
 - doença infecciosa ativa que necessita de antibióticos intravenosos em até 4 semanas antes do
 - 25 tratamento do estudo ou antibióticos orais no momento da inclusão;
 - HIV ou AIDS;
 - testes positivos para HBV ou HCV, indicando infecção ativa ou crônica;
 - 30 - doença cardíaca clinicamente significativa,

necessitando de medicação, angina instável, miocárdica, em até 6 meses, ou insuficiência cardíaca congestiva;

- Arritmia que necessita de terapia ativa, com a exceção de anormalidades da condução clinicamente insignificantes ou pequenas;

- História de doença cerebrovascular que necessita de medicação/tratamento;

- Terapia anticoagulante ou um distúrbio de sangramento conhecido;

10 - distúrbio de convulsão que necessita de terapia ativa;

- Uso abusivo de fármacos ou álcool;

- Gravidez ou amamentação;

15 - Qualquer condição médica subjacente que, na opinião do Investigador Principal, tornará o fármaco do estudo perigoso para ao indivíduo ou possa obscurecer a interpretação da eficácia ou segurança do tratamento; ou

- Incapacidade ou relutância em retornar para visitas de acompanhamento e concordância com o protocolo do estudo.

20 *Medidas do resultado primário:*

- Alteração na pontuação de Mayo no 57º dia, comparada com a da seleção.

Medidas do resultado secundário:

- Taxa de remissão.

25 *Design do estudo:* Esse é um estudo multidoses de fase II, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, de um composto de Fórmulas (I)-(V) em indivíduos com UC ativa que apresentam flare. Todos os indivíduos terão doença ativa enquanto em uso de uma medicação contendo 5-ASA e estão em
30 doses estáveis de corticosteróides e/ou azatioprina ou 6-

mercaptipurina, ou que já fizeram uso prévio dessas
medicações, mas não puderam tolerá-las. Flare é definido
como uma pontuação de Mayo de 6 a 10 com atividade da
doença de moderada a grave na endoscopia (subpontuação
5 endoscópica de Mayo de pelo menos 2) em até 2 semanas antes
de receber a administração do fármaco do estudo. Doses de
medicações concomitantes permitidas (compostos contendo
corticosteróides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-
MP) e 5-aminossalicilatos (5-ASA)) devem permanecer
10 constantes durante a evolução do estudo. Os indivíduos
serão randomizados para receber placebo ou um composto de
Fórmulas (I)-(V) intravenosamente nos 1º, 15º, 29º e 43º
Dias. Todos os indivíduos serão observados na clínica em
intervalos regulares até o 85º Dia para avaliações de
15 segurança, eficácia, farmacocinéticas e/ou
farmacodinâmicas. Todos os indivíduos serão contatados 70
dias após a última dose de fármaco do estudo. A avaliação
da segurança será determinada por medições dos sinais
vitalis, testes laboratoriais clínicos, exames físicos,
20 avaliações de imunogenicidade, raios-X do tórax,
eletrocardiogramas e a incidência e gravidade de eventos
adversos decorrentes do tratamento. A avaliação clínica
primária da atividade será determinada pela alteração na
pontuação de Mayo no 57º Dia, comparada com a seleção. Os
25 pontos finais secundários incluem a determinação da taxa de
remissão pela pontuação de Mayo no 57º Dia, avaliação da
cicatrização mucosa e alteração em relação aos valores de
base na pontuação IBDQ.

Experimento clínico de Fase II da segurança e eficácia de
30 **compostos de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com esclerose**

múltipla

O objetivo desse experimento de fase II é investigar a segurança, eficácia e tolerabilidade de um composto de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com esclerose múltipla remittente/recorrente.

Pacientes: Os indivíduos elegíveis serão homens e mulheres entre 18 e 65 de idade.

Critérios:

Critérios de inclusão:

10 - Possuir um diagnóstico definitivo de esclerose múltipla remittente/recorrente.

- Possuir uma história de pelo menos 1 dos seguintes:

a. Um mínimo de 2 recidivas de MS nos 2 anos anteriores, mas não no período de 1 mês antes da seleção.

15 b. Uma recidiva de MS nos 6 meses anteriores, mas não no período de 1 mês antes da seleção.

Critérios de exclusão:

- Possuir uma doença do SNC (por exemplo, linfoma do SNC, lúpus eritematoso sistêmico).

20 - Possuir envolvimento bulbar significativo de MS ou outros déficits neurológicos.

- Possuir uma úlcera de decúbito.

- Ter recebido terapias imunomoduladoras em até 3 meses da seleção.

25 *Medidas do resultado primário:*

- O número cumulativo de novas lesões T1-weighted realçadas por Gd em RNMs cranianas até a 23ª semana.

Medidas do resultado secundário:

30 - O total número de recidivas de MS até a 23ª semana; alteração em relação ao nível de base na pontuação da

"Expanded Disability Status Scale" (EDSS) na 23ª semana.

Design do estudo: Esse é um estudo de fase II de variação de dose, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, de múltiplas injeções subcutâneas de um composto de Fórmulas (I)-(V) em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente. Pacientes receberão injeções subcutâneas de um composto de Fórmulas (I)-(V) ou placebo em 0, 1, 2, 3, 7, 11, 15, e 19 ou 100 semanas.

Composições farmacêuticas

10 Composição parenteral

Para preparar uma composição farmacêutica parenteral adequada à administração por injeção, 100 mg de um composto de Fórmulas (I)-(V) são dissolvidos em DMSO e depois misturados com 10 ml de solução salina estéril 0,9%. A
15 mistura é incorporada em uma forma de dosagem unitária adequada à administração por injeção.

Em outra modalidade, os seguintes ingredientes são misturados para formar uma formulação injetável:

Ingrediente	Quantidade
Composto de Fórmulas (I)-(V)	1,2 g
Solução-tampão de acetato de sódio (0,4 M)	2,0 ml
HCl (1 N) ou NaOH (1 M)	q.s. até pH adequado
Água (destilada, estéril)	q.s. até 20 ml

Todos os ingredientes acima, exceto água, são
20 combinados e agitados e, se necessário, com ligeiro aquecimento. Uma quantidade suficiente de água é então adicionada.

Composição oral

Para preparar uma composição farmacêutica para

liberação oral, 100 mg de um composto de Fórmulas (I)-(V) são misturados com 750 mg de amido. A mistura é incorporada em uma unidade de dosagem oral, por exemplo, uma cápsula de gelatina dura, que é adequada à administração oral.

- 5 Em outra modalidade, os seguintes ingredientes são misturados intimamente e compactados em comprimidos com fenda única.

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Composto de Fórmulas (I)-(V)	200
Amido de milho	50
Croscarmelose sódica	25
Lactose	120
Estearato de magnésio	5

- Ainda em outra modalidade, os seguintes ingredientes são misturados intimamente e carregados em uma cápsula de gelatina com invólucro rígido.
- 10

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Composto de Fórmulas (I)-(V)	200
Lactose, atomizada	148
Estearato de magnésio	2

Ainda em outra modalidade, os seguintes ingredientes são misturados para formar uma solução/suspensão para administração oral.

Ingrediente	Quantidade
Composto de Fórmulas (I)-(V)	1 g
Carbonato de sódio anidro	0,1 g
Etanol (200 proof), USP	10 ml
Água purificada, USP	90 ml

Aspartame	0,003g
-----------	--------

Composição sublingual (losango rígido)

Para preparar uma composição farmacêutica para liberação bucal, por exemplo, um losango rígido, misturar 100 mg de um composto de Fórmulas (I)-(V) com 420 mg de açúcar em pó misturado com 1,6 ml de xarope de milho leve, 2,4 ml de água destilada, e 0,42 ml de extrato de menta. A mistura é misturada gentilmente e derramada em um molde para formar um losango adequado à administração bucal.

Composição para inalação

10 Para preparar uma composição farmacêutica para liberação por inalação, 20 mg de um composto de Fórmulas (I)-(V) são misturados com 50 mg de ácido cítrico anidro e 100 ml de solução de cloreto de sódio 0,9%. A mistura é incorporada em uma unidade de liberação por inalação, por exemplo, um nebulizador, que é adequada à administração por inalação.

Composição retal em gel

20 Para preparar uma composição farmacêutica para liberação retal, 100 mg de um composto de Fórmulas (I)-(V) são misturados com 2,5 g de metilcelulose (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina e 100 ml de água purificada. A mistura em gel resultante é então incorporada em unidades de liberação retal, por exemplo, seringas, que são adequadas à administração retal.

25 Formulação de supositório

Um supositório de peso total 2,5 g é preparado por mistura de um composto de Fórmulas (I)-(V) com Witepsol™ H-15 (triglicerídeos de ácido graxo vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nova York), e possui a seguinte

composição:

Ingrediente	Quantidade por supositório, mg
Composto de Fórmulas (I)-(V)	500
Witepsol® H-15	Equilíbrio

Composição tópica em gel

Para preparar a composição farmacêutica tópica em gel, 100 mg de um composto de Fórmulas (I)-(V) são misturados com 1,75 g de hidroxipropil celulose, 10 ml de propileno glicol, 10 ml de miristato de isopropila e 100 ml de álcool purificado USP. A mistura em gel resultante é então incorporada em recipientes, por exemplo, tubos, que são adequados à administração tópica.

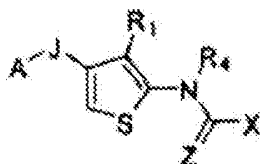
10 Composição de solução oftálmica

Para preparar uma composição farmacêutica de solução oftálmica, 100 mg de um composto de Fórmulas (I)-(V) são misturados com 0,9 g de NaCl em 100 ml de água purificada e filtrada usando um filtro de 0,2 micron. A solução isotônica resultante é então incorporada em unidades de liberação oftálmica, por exemplo, recipientes de colírio, que são adequados à administração oftálmica.

Os exemplos e modalidades aqui descritos têm finalidade apenas ilustrativa e, em algumas modalidades, 20 várias modificações ou alterações podem ser incluídas na abrangência da revelação e do escopo das reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por ter a Fórmula (I):



Fórmula (I)

em que:

A é fenil ou benzofurano, em que fenil e benzofurano
são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um
R; ou A é fenil substituído com dois grupos R em átomos de
carbono adjacentes, em que os dois grupos R e os átomos de
carbono ao qual estão anexados formam um C₄-C₈ cicloalquil
ou C₃-C₈ heterocicloalquil;

R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH,
-OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡CR₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆
alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆
haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -
NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -
S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -
OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

J é uma ligação, NHS(=O)₂, S(=O)₂N(R₄), -C(=O), -
C(=O)NHS(=O)₂, -S(=O)₂NHC(=O), N(R₄), -N(R₄)C(=O), -CO₂, -
C(=O), -OC(=O), -C(=O)N(R₄), -S, -S(=O) e -S(=O)₂, C₁-C₅
alquileno, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₅
heteroalquileno, C₃-C₆ cicloalquileno ou C₂-C₆
heterocicloalquileno, em que C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆
alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₁-C₅ heteroalquileno, C₃-C₆
cicloalquileno e C₂-C₆ são opcionalmente substituídos com
pelo menos um R;

R_1 é CO_2R_2 ou um bioisôstero de ácido carboxílico, em que R_2 é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, fenil ou benzil;

Z é O, S, NH, N-CN ou CHNO_2 ;

5 X é W-L-fenil, W-L-B, B, W-L-D ou D, em que fenil, B, e D são, cada um, opcionalmente substituídos com pelo menos um R;

W é NR_2 , O ou uma ligação;

10 L é metileno, etileno substituído com pelo menos um R, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinileno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquileno ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquileno, em que metileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinileno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquileno e $\text{C}_2\text{-C}_6$ são opcionalmente substituídos com
15 pelo menos um R;

B é selecionado de furano, tiofeno, pirrol, piridina, oxazol, tiazol, imidazol, tiadiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, piridazina, pirimidina, pirazina, oxadiazol, tiadiazol, triazol, indol, benzoxazol, benzotiazol,
20 benzimidazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, pirazolopiridina, imidazopiridina, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, indolizina, purina, furopiridina, tienopiridina, furopirrol, furofurano, tienofurano, 1,4-diidropirrolopirrol, tienopirrol, tienotiofeno, quinolina,
25 isoquinolina, fuopirazol, tienopirazol e 1,6-diidropirrolopirazol;

D é $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquil ou $\text{C}_2\text{-C}_9$ heterocicloalquil;

cada R_3 é selecionado independentemente de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquil, fenil e benzil;

30 cada R_4 é selecionado independentemente de hidrogênio,

C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 halcalquil, C_3-C_6 cicloalquil, fenil e benzil; ou

um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável deste.

5 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_1 é CO_2R_2 .

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R_2 é hidrogênio.

10 4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que R_4 é hidrogênio.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que Z é O.

15 6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que J é uma ligação.

20 7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que A é fenil.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que fenil é substituído com pelo menos um R.

25 9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que fenil é substituído com um R.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que fenil é substituído com dois R.

30 11. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que fenil é substituído com três R.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que R é selecionado de F, Cl, Br, I ou C₁-C₆ alquil.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que C₁-C₆ alquil é metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil ou terc-butil.

10 14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que A é benzofurano.

15 15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que benzofurano é substituído com pelo menos um R.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que benzofurano é substituído com um R.

20 17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14, 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que R é selecionado de F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁-C₆ alquil e OR₃.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R₃ é C₁-C₆ alquil.

25 19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14, 15, 16, 17 ou 18, caracterizado pelo fato de que C₁-C₆ alquil é metil.

30 20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que X é B.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que B é selecionado de benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, pirazolopiridina, imidazopiridina, benzoxadiazol, benzotiadiazol e benzotriazol.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que B é benzoxazol.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que B é benzotiazol.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que B é pirazolopiridina.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que B é benzotiadiazol.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20, 21, 22, 23, 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que B é substituído com um R.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou 26, caracterizado pelo fato de que R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡CR₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆

heteroalquil, C_1-C_6 haloalquil, tetrazolil, C_2-C_6 heterocicloalquil e fenil.

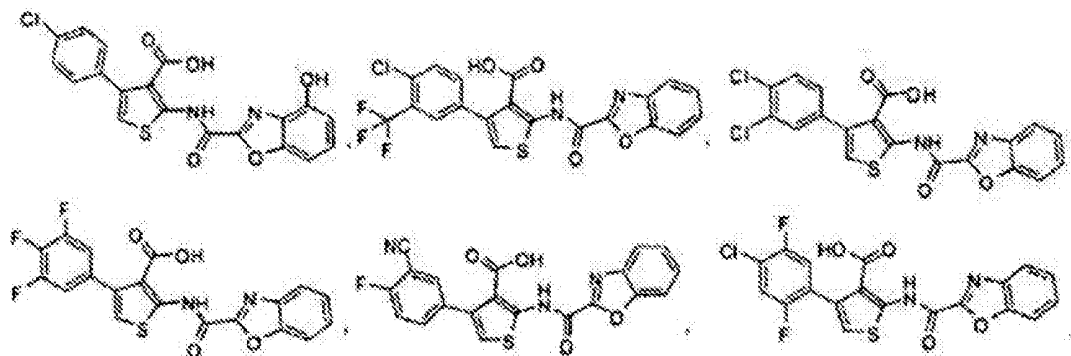
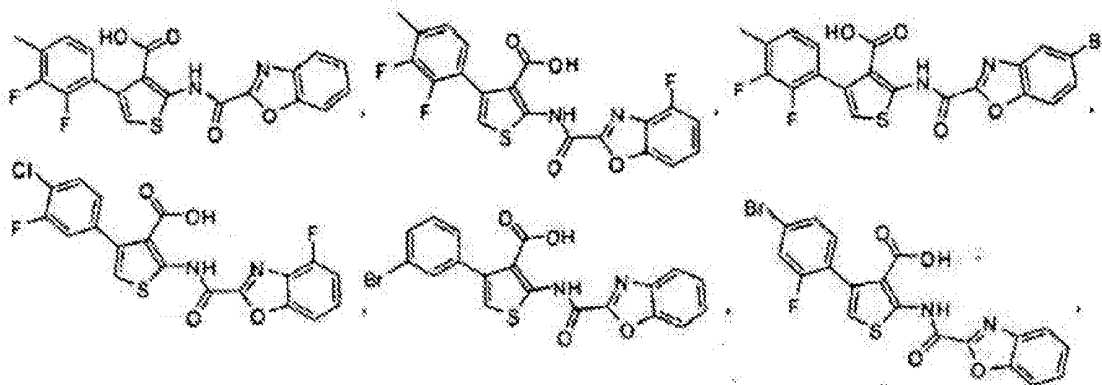
28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 ou 27, caracterizado pelo fato de que R é selecionado de F, Cl, Br e I.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que X é D.

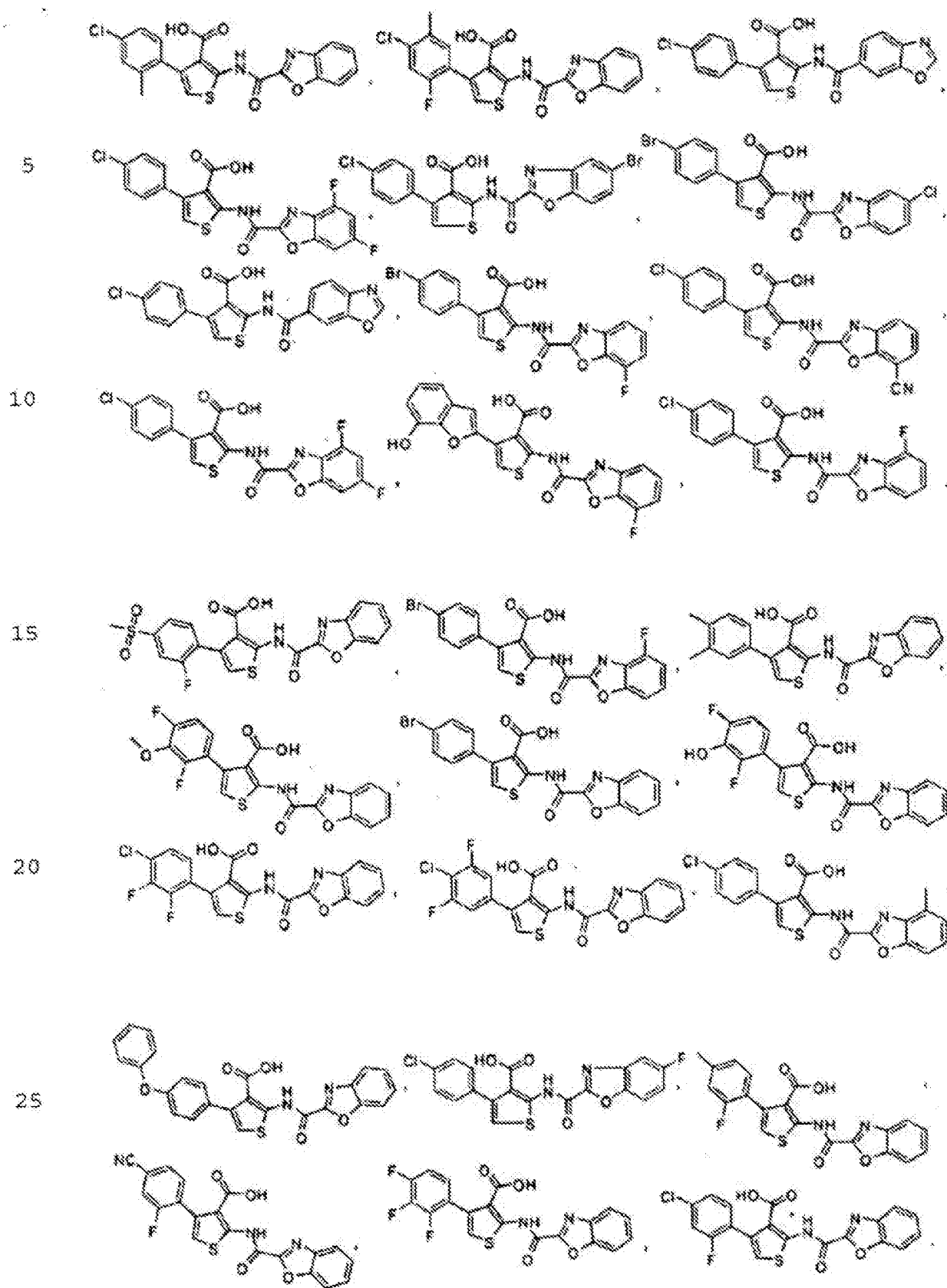
30. Composto, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que D é C_3-C_8 cicloalquil.

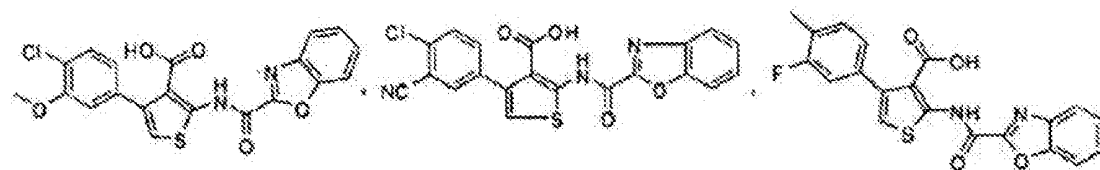
31. Composto, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que D é C_2-C_8 heterocicloalquil.

32. Composto caracterizado por ser selecionado de:

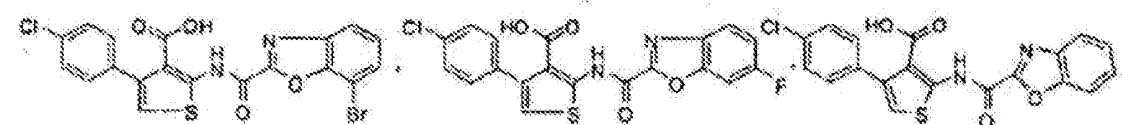
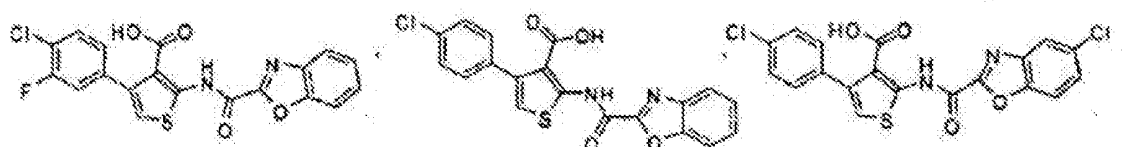


30

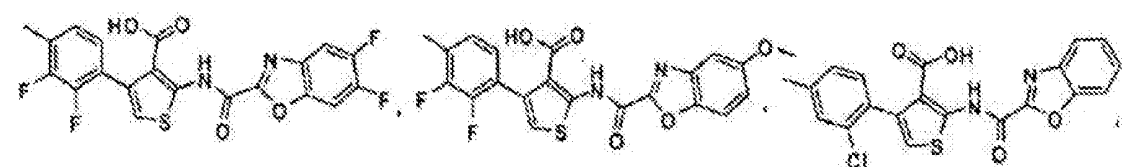




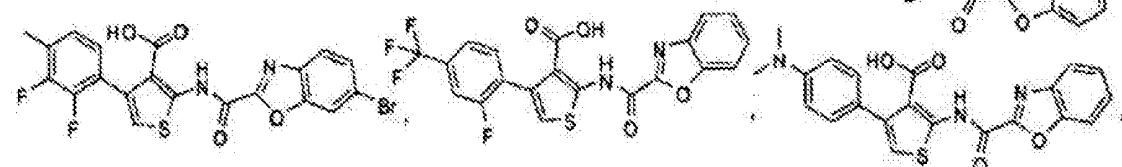
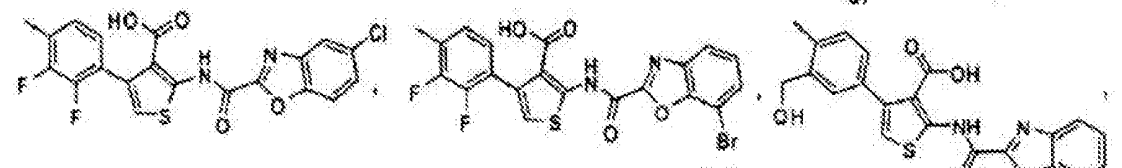
5



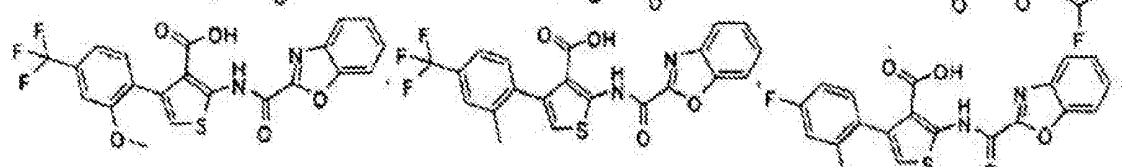
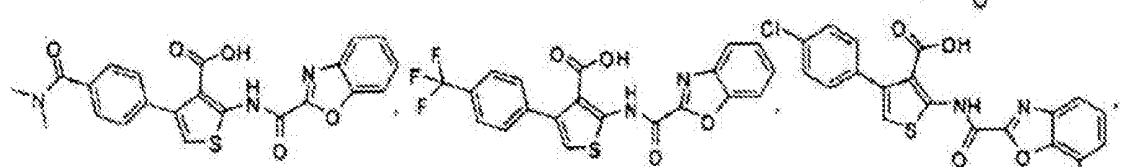
10



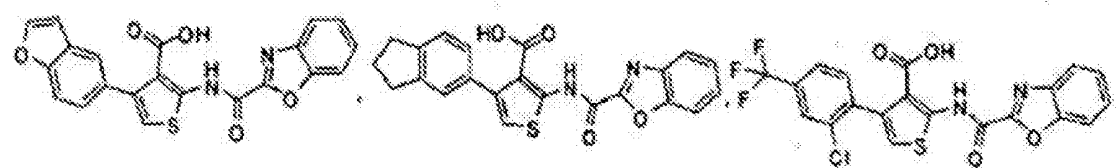
15



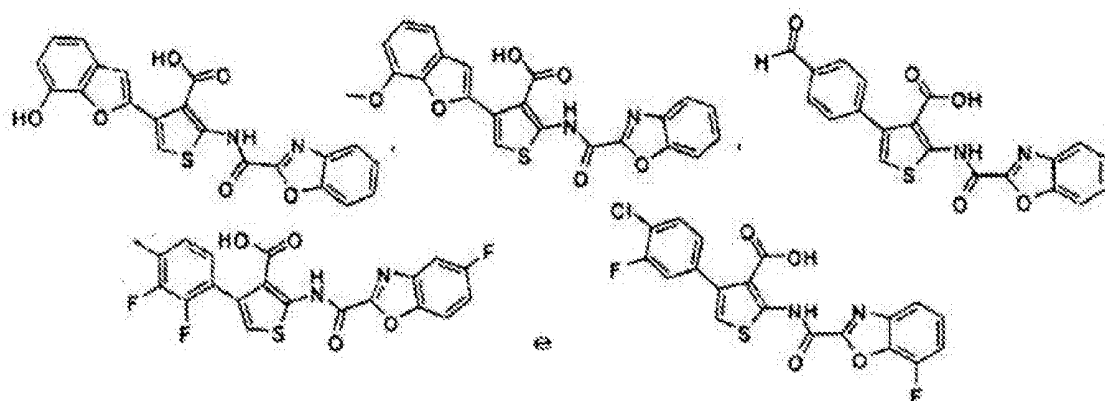
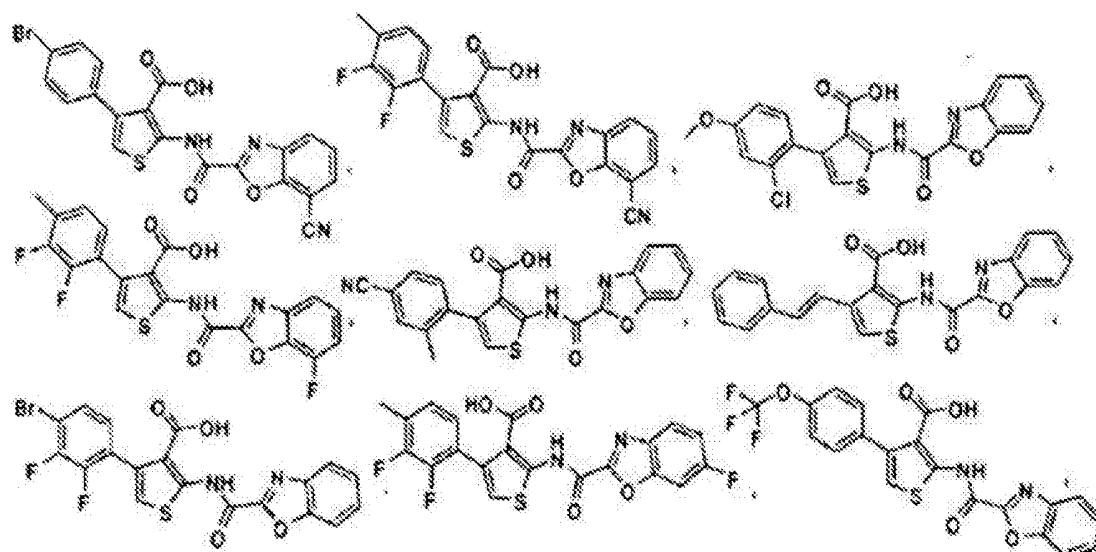
20



25

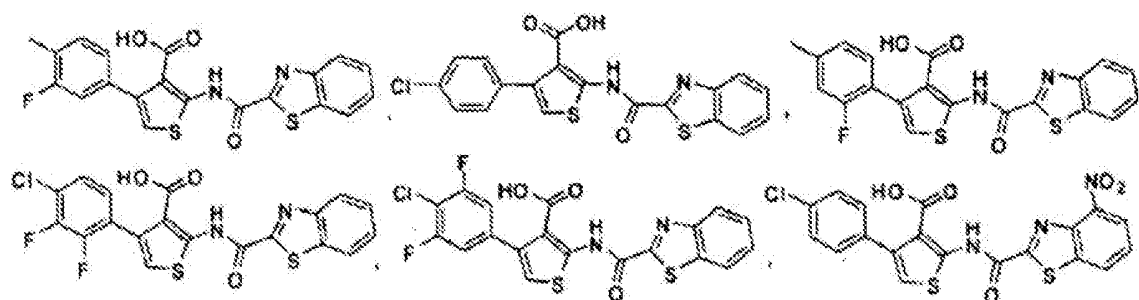


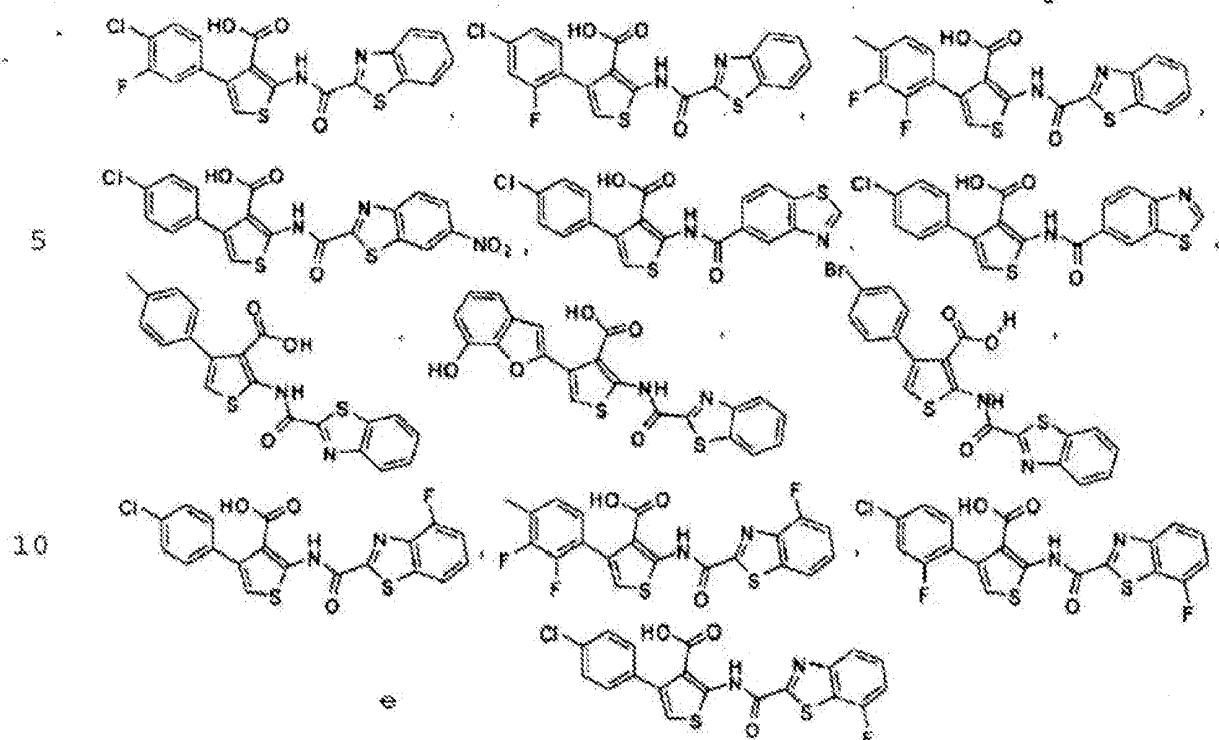
30



ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

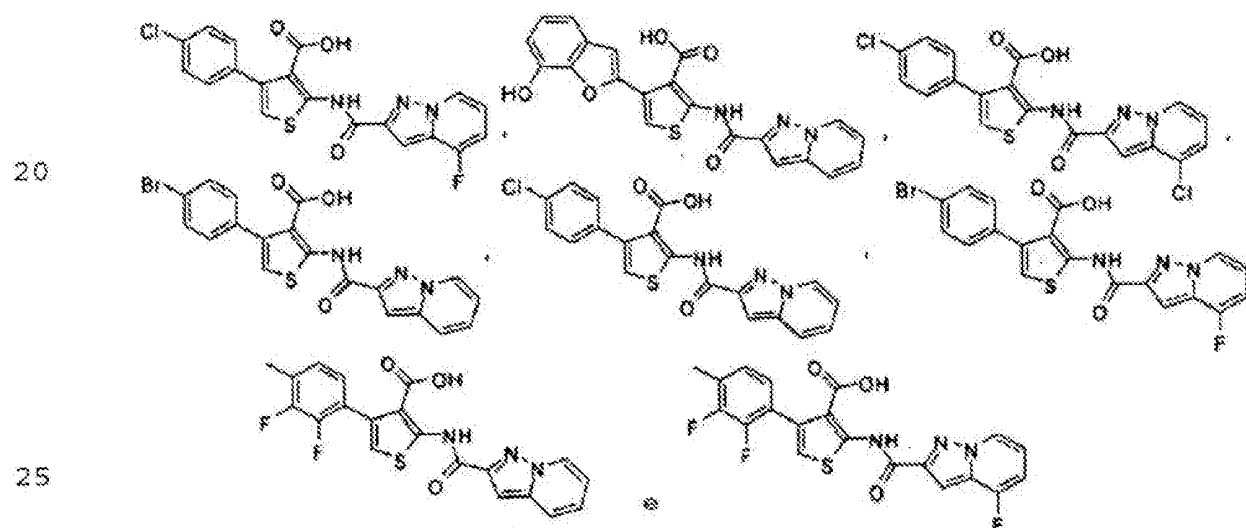
33. Composto caracterizado por ser selecionado de:





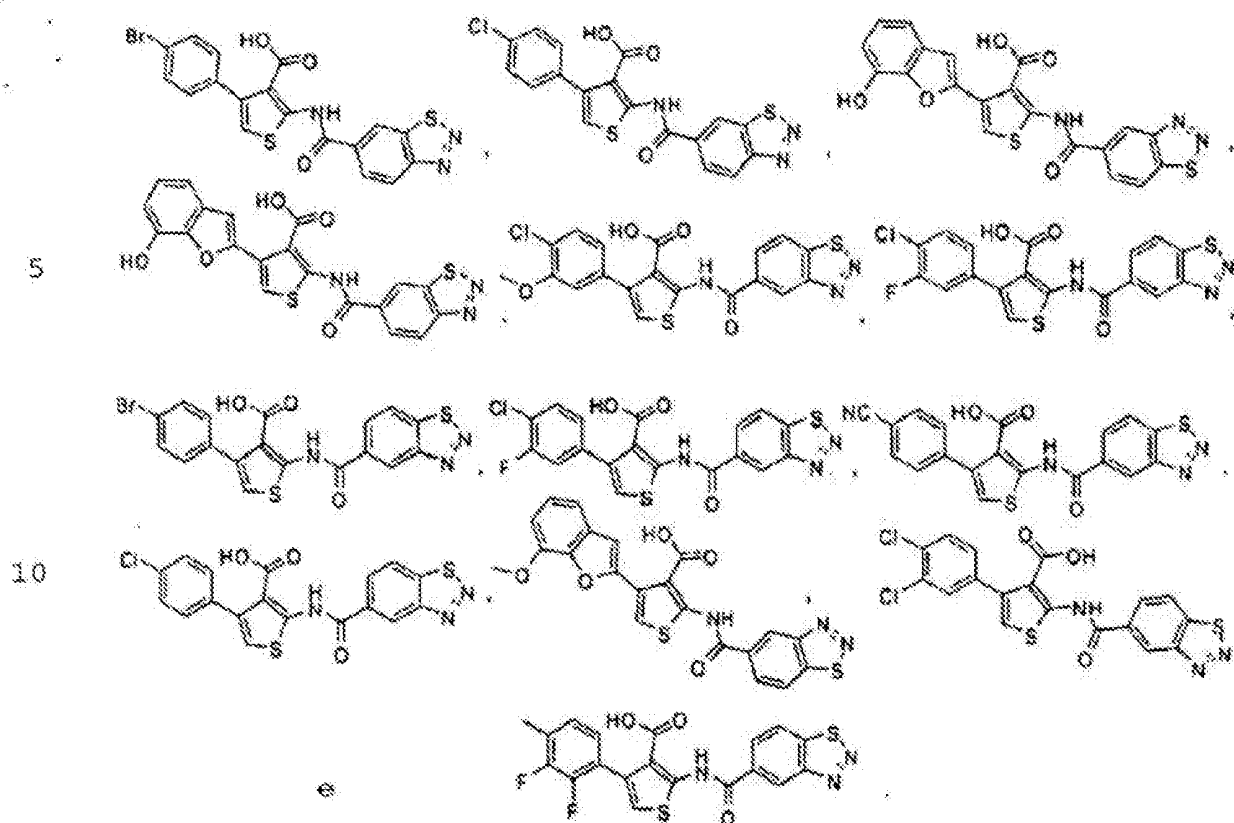
ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco
15 farmacologicamente aceitável deste.

34. Composto caracterizado por ser selecionado de:



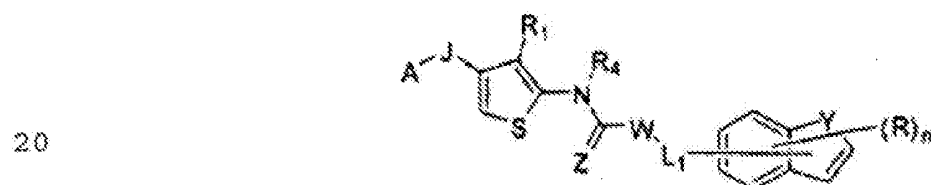
ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco
farmacologicamente aceitável deste.

35. Composto caracterizado por ser selecionado de:



15 ou um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste.

36. Composto caracterizado por ter a Fórmula (II):



Fórmula (II)

em que:

25 A é fenil substituído com pelo menos três substituintes ou benzofurano opcionalmente substituído com pelo menos um R; ou A é fenil substituído com dois grupos R em átomos de carbono adjacentes, em que os dois grupos R e os átomos de carbono ao qual estão anexados formam um C₄-C₈ cicloalquil ou C₃-C₈ heterocicloalquil;

30 R é selecionado de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH,

-OR₃, -OCF₃, -C≡CH, -C≡CR₃, C₁-C₆ alquilenalquino, C₁-C₆ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ heteroalquil, C₁-C₆ haloalquil, tetrazolil, C₂-C₆ heterocicloalquil, fenil, -NHS(=O)₂R₃, S(=O)₂N(R₄)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NHS(=O)₂R₃, -S(=O)₂NHC(=O)R₄, N(R₄)₂, -N(R₄)C(=O)R₃, -CO₂R₄, -C(=O)R₃, -OC(=O)R₃, -C(=O)N(R₄)₂, -SR₃, -S(=O)R₃ e -S(=O)₂R₃;

J é uma ligação, NHS(=O)₂, S(=O)₂N(R₄), -C(=O), -C(=O)NHS(=O)₂, -S(=O)₂NHC(=O), N(R₄), -N(R₄)C(=O), -CO₂, -C(=O), -OC(=O), -C(=O)N(R₄), -S, -S(=O) e -S(=O)₂, C₁-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₁-C₆ heteroalquilenal ou C₃-C₆ cicloalquilenal, em que C₁-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₁-C₆ heteroalquilenal, e C₃-C₆ cicloalquilenal é opcionalmente substituído com pelo menos um R;

15 R₁ é CO₂R₂ ou um bioisómero de ácido carboxílico, em que R₂ é hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ cicloalquil, C₁-C₆ haloalquil, fenil ou benzil;

Z é O, S, NH, N-CN ou CHNO₂;

W é NR₂, O ou uma ligação;

20 L₁ é uma ligação, C₁-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₂-C₆ heteroalquilenal, C₃-C₆ cicloalquilenal ou C₂-C₆ heterocicloalquilenal, em que C₁-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₂-C₆ alquilenal, C₁-C₆ heteroalquilenal, C₁-C₆ cicloalquilenal, C₂-C₆ heterocicloalquilenal é opcionalmente substituído com pelo menos um R;

Y é O ou S;

n é um número inteiro de 0-5;

30 cada R₃ é selecionado independentemente de C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₆ cicloalquil, fenil e benzil;

cada R_4 é selecionado independentemente de hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_6 cicloalquil, fenil e benzil; ou

um sal, solvato, N-óxido ou pró-fármaco
5 farmacologicamente aceitável deste.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que R_1 é CO_2R_2 e R_2 é hidrogênio.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que J é uma ligação.

10 39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36, 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que R_4 é hidrogênio.

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36, 37, 38 ou 39, caracterizado pelo fato de
15 que Z é O.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36, 37, 38, 39 ou 40, caracterizado pelo fato de que A é fenil.

20 42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36, 37, 38, 39, 40 ou 41, caracterizado pelo fato de que fenil é substituído com três R.

43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36, 37, 38, 39, 40, 41 ou 42, caracterizado pelo fato de que cada R é selecionado independentemente de
25 F, Cl, Br, I, C_1-C_6 alquil, OH, e OR_1 .

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 ou 43, caracterizado pelo fato de que R_3 é metil.

30 45. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43 ou 44,

caracterizado pelo fato de que C_1-C_6 alquil é metil.

46. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 ou 45, caracterizado pelo fato de que W e L_1 são, cada um independentemente, uma ligação.

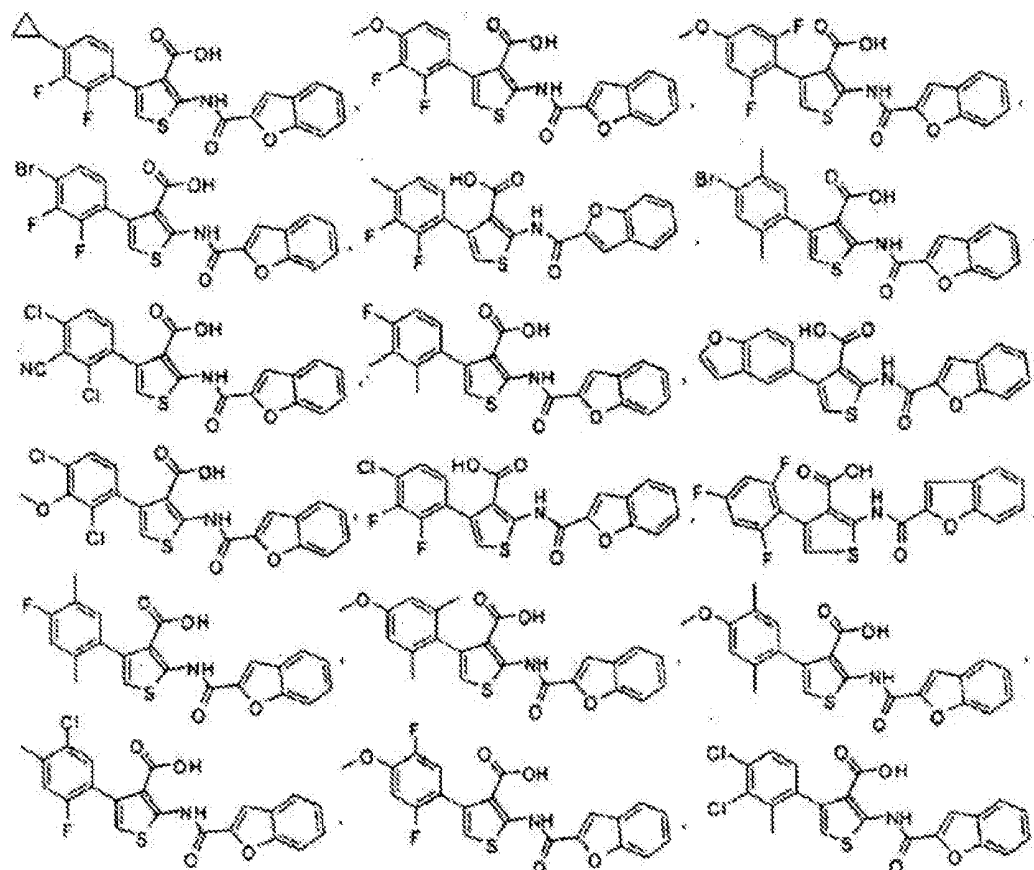
47. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 ou 46, caracterizado pelo fato de que Y é O.

48. Composto, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que n é 0.

49. Composto, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que R é selecionado de F, Cl, Br, I, CN, OH, OR_3 e NO_2 .

50. Composto, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que n é 1.

51. Composto caracterizado por ser selecionado de:



ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável deste.

52. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um Composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 ou 51 e um diluente, excipiente, veículo ou aglutinante farmacêuticamente aceitável deste.

53. Método de modulação da atividade de canal de cálcio capacitivo (SOC), caracterizado por compreender o contato do complexo do canal SOC, ou porção deste, com um Composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-fármaco deste.

54. Método de modulação da atividade de canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio (CRAC) em um mamífero, caracterizado por compreender a administração ao mamífero de um Composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 ou de um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-fármaco deste, em que o Composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,

40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 modula atividade de CRAC no mamífero.

55. Método de inibição da ativação da entrada capacitiva de cálcio (SOCE) de fator nuclear de células T
5 ativadas (NFAT) em um mamífero, caracterizado por compreender a administração ao mamífero de um Composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,
10 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 ou de um sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco deste, em que o Composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34,
15 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 inibe a ativação por SOCE de NFAT no mamífero.

56. Método de diminuição da liberação de citocina por inibição da ativação por SOCE de NFAT em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende a administração
20 ao mamífero de um Composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 ou um sal
25 farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco deste, que compreende o Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43,
30 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 diminui a liberação de

citocina no mamífero.

57. Método para o tratamento de uma doença autoimune, doença ou condição heteroimune, ou doença inflamatória em um mamífero, caracterizado por compreender a administração
5 ao mamífero de um Composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 ou sal
10 farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco deste.

58. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a doença autoimune é doença inflamatória do intestino, artrite reumatóide, miastenia grave, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren, diabetes
15 tipo I, lúpus eritematoso, psoríase, osteoartrite, esclerodermia e anemia hemolítica autoimune.

59. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição heteroimune é doença enxerto versus hospedeiro, rejeição de
20 enxerto, dermatite atópica, conjuntivite alérgica, rejeição a transplante de órgão, transplante alogênico ou xenogênico e rinite alérgica.

60. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória é
25 uveíte, vasculite, vaginite, asma, doença muscular inflamatória, dermatite, cistite intersticial, dermatomiosite, colite, doença de Crohn, hepatite e hepatite crônica recidivante.

61. Método de tratamento de uma doença, distúrbio ou
30 condição em um mamífero que se beneficiaria da inibição da

atividade do canal de cálcio capacitivo, caracterizado por compreender a administração ao mamífero de um Composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 ou de um sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco deste.

62. Método, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição no mamífero é selecionada de glomerulonefrite, doenças ou distúrbios hepáticos, doenças ou distúrbios renais, doença pulmonar obstrutiva crônica, osteoporose, eczema, fibrose pulmonar, tireoidite, fibrose cística e cirrose biliar primária.

63. Método, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição é artrite reumatóide.

64. Método, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição é psoríase.

65. Método, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição é doença inflamatória do intestino.

66. Método, de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição é rejeição a transplante de órgão.

67. Método, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição é esclerose múltipla.

68. Uso de um composto de qualquer uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 ou 52 ou de um sal
5 farmacêuticamente aceitável ou pró-fármaco deste caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição que se beneficiaria da inibição da atividade do canal de cálcio capacitivo.

Inibidores do
canal CRAC

Figura 1

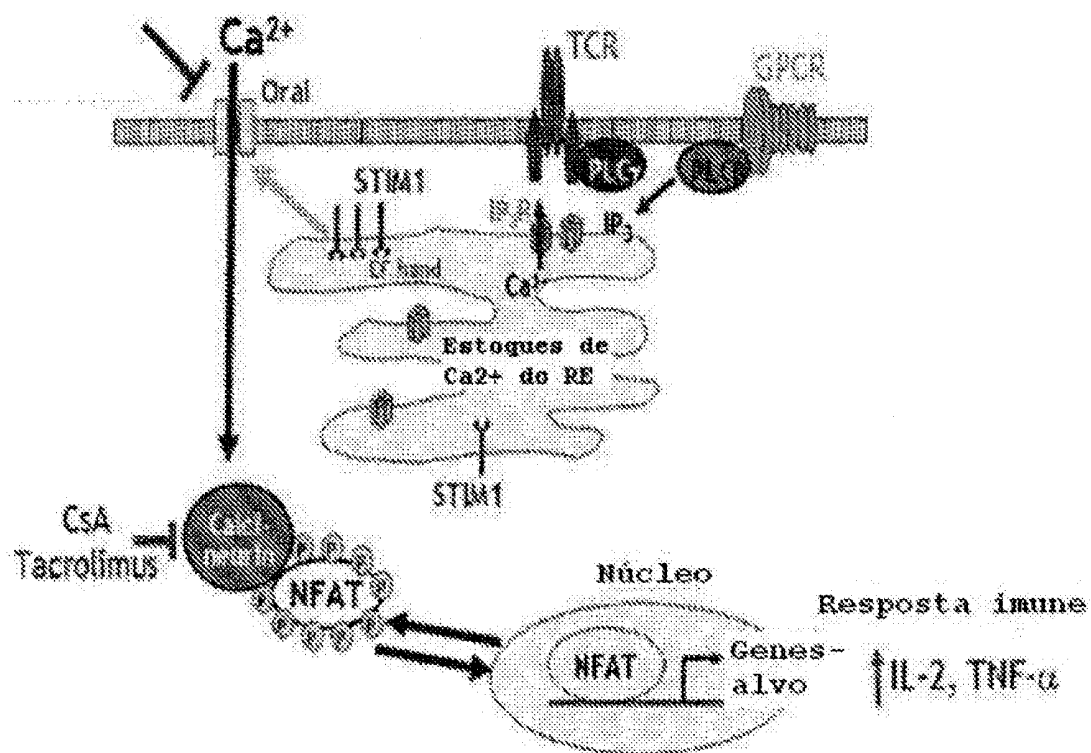
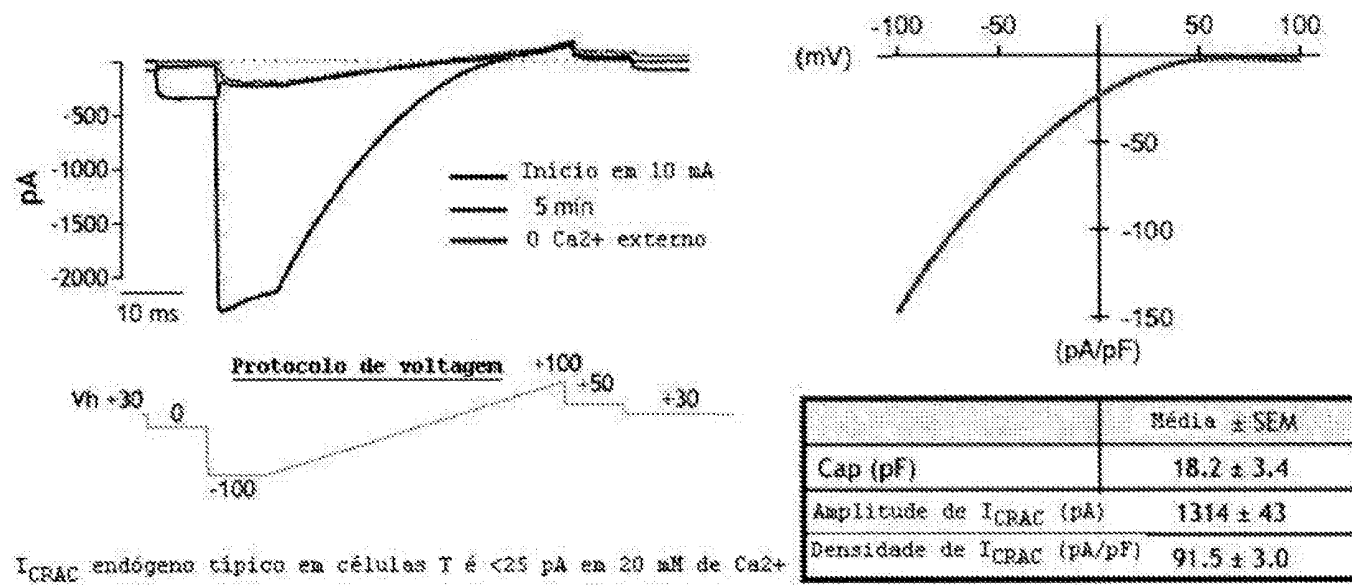


FIGURA 2



Traços típicos de I_{CRAC} em resposta ao estímulo de voltagem imediatamente após entrada, antes de I_{CRAC} ser ativado e em 5 min após I_{CRAC} ser totalmente ativado por depleção estoques de cálcio intracelular.

RESUMO

COMPOSTOS QUE MODULAM O CÁLCIO INTRACELULAR

São aqui descritos compostos e composições farmacêuticas que contêm esses compostos, que modulam a
5 atividade de canais de cálcio capacitivos (SOC). Também são aqui métodos de utilização desses moduladores do canal SOC, isoladamente e em combinação com outros compostos, para o tratamento de doenças ou condições que se beneficiariam from inibição de atividade do canal SOC.