

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

(21) **PI0620526-7 A2**

(22) Data de Depósito: 25/11/2006
(43) Data da Publicação: 16/11/2011
(RPI 2132)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 405/14
C07D 417/14
A61K 31/495
A61K 31/41
A61P 29/00

(54) **Título:** SAL DE ACETATO E MÉTODO PARA
ALCANÇAR UM EFEITO EM UM PACIENTE

(30) **Prioridade Unionista:** 28/11/2005 US 60/740,322

(73) **Titular(es):** Kalypsys , Inc

(72) **Inventor(es):** Brett A. Cowans, Mark R. Herbert, Patricia
Mougin-Andres, Patrick E. Wheeler, Timothy C. Gahman

(74) **Procurador(es):** David do Nascimento Advogados
Associados

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006061239 de
25/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/062410de
31/05/2007

(57) **Resumo:** SAL, DE ACETATO E MÉTODO PARA ALCANÇAR
UM EFEITO EM UM PACIENTE. A presente invenção refere-se a sais
de compostos de fórmulas (II) e (IV) e métodos úteis como inibidores
de óxido nítrico sintase.



PI0620526-7

SAL DE ACETATO E MÉTODO PARA ALCANÇAR UM EFEITO EM
UM PACIENTE

Este pedido reivindica o benefício de prioridade do
pedido provisional dos Estados Unidos nº 60/740.322,
5 depositado em 28 de novembro de 2005, cuja revelação é por
meio deste incorporada para referência como se escrita no
mesmo na sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção é destinada a sais de compostos
10 que inibem a óxido nítrico sintase, sua síntese e sua
aplicação como produtos farmacêuticos para o tratamento de
doença.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O óxido nítrico (NO) está envolvido na regulação de
15 muitos processos fisiológicos bem como da patofisiologia de
várias doenças. Ele é sintetizado enzimaticamente a partir da
L-arginina em numerosos tipos de tecidos e células por três
isoformas distintas da enzima NO sintase (NOS). Duas destas
isoformas, NOS endotelial (eNOS) e NOS neuronal (nNOS) são
20 expressas de modo constitutivo e são dependentes de
cálcio/calmodulina. NOS endotelial é expressa pelo endotélio
e outros tipos de células e está envolvida na homeostase
cardiovascular. NOS neuronal está presente constitutivamente
tanto no sistema nervoso central quanto periférico onde o NO
25 age como um neurotransmissor. Sob condições fisiológicas
normais, estas formas constitutivas de NOS geram níveis
baixos transientes de NO em resposta a aumentos em
concentração intracelular de cálcio. Estes baixos níveis de
NO agem para regular pressão sanguínea, adesão plaquetária,
30 motilidade gastrointestinal, tônus broncomotor e
neurotransmissão.

Em contraste, a terceira isoforma de NOS, o NOS
induzível (iNOS), uma enzima virtualmente independente de

cálcio, está ausente em células em repouso, mas é expressa de forma rápida em virtualmente todas as células nucleadas de mamíferos, em resposta a estímulos tais como endotoxinas e/ou citocinas. A isoforma induzível não é estimulada por cálcio
5 nem bloqueada por antagonistas de calmodulina. Ela contém vários co-fatores estreitamente ligados, incluindo FMN, FAD e tetrahydrobiopterina. A isoforma induzível de óxido nítrico sintase (NOS₂ ou iNOS) é expressa em virtualmente todas as células nucleadas de mamíferos após exposição a citocinas
10 inflamatórias ou lipopolissacarídeo.

A enzima iNOS sintase é um homodímero compostos de subunidades de 130kDa. Cada subunidade compreende um domínio oxigenase e um domínio redutase. De modo importante, a dimerização da iNOS sintase é requerida para a atividade
15 enzimática. Se o mecanismo de dimerização é interrompido, a produção de óxido nítrico via enzima NOS induzível é inibida.

A presença de iNOS em macrófagos e células epiteliais do pulmão é significativa. Uma vez presente, iNOS sintetiza de 100 a 1000 vezes mais NO do que as enzimas
20 constitutivas sintetizam e faz isso por períodos prolongados. Esta produção excessiva de NO e os metabólitos derivados de NO resultantes (por exemplo, peroxinitrito) evocam toxicidade celular e dano de tecidos, o que contribui para a patofisiologia de várias doenças, distúrbios e condições.

Óxido nítrico gerado pela forma induzível de NOS também está implicado na patogênese de doenças inflamatórias. Em animais experimentais, a hipotensão induzida por lipopolissacarídeo ou o fator de necrose tumoral alfa podem ser revertidos pelos inibidores de NOS. Condições que levam a
25 hipotensão induzida por citocina incluem choque séptico, hemodiálise e terapia de interleucina em pacientes com câncer. Mostrou-se que um inibidor de iNOS é eficaz no tratamento de hipotensão induzida por citocina, doença
30

inflamatória intestinal, isquemia cerebral, osteoartrite, asma e neuropatias, tal como neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética.

Além disso, mostrou-se que óxido nítrico localizado
5 em altas quantidades em tecidos inflamados induz a dor localmente e intensifica estímulos centrais assim como periféricos. Como se pensa que óxido nítrico produzido por uma resposta inflamatória é sintetizado por iNOS, a inibição de dimerização de iNOS produz analgesia tanto profilática
10 como remediadora em pacientes.

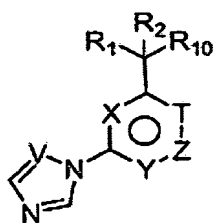
Daí, em situações em que a produção em excesso de óxido nítrico é deletéria, seria vantajoso encontrar um inibidor específico de iNOS para reduzir a produção de NO. Porém, dada a importância dos papéis fisiológicos
15 desempenhados pelas isoformas de NOS constitutivas, é essencial que a inibição de iNOS tenha o mínimo efeito possível sobre a atividade de eNOS e nNOS.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foram identificados novos sais de compostos e
20 composições farmacêuticas dos mesmos que inibem dimerização de monômeros de NOS sintase induzível, juntamente com métodos de sintetizar e usar os sais incluindo métodos para inibir ou modular síntese de óxido nítrico e/ou diminuir níveis de óxido nítrico em um paciente pela administração dos sais.

25 Os sais são formados de um composto de quaisquer das seguintes fórmulas estruturais, que estão descritas na Publicação de Pedido Patente Americano nº US2005/0116515A1, o conteúdo da qual é por meio deste incorporado para referência em sua totalidade.

30 Em um aspecto, a invenção fornece sais de compostos da Fórmula I:



I

em que:

T, V, X e Y são selecionados independentemente do grupo consistindo em CR⁴ e N;

Z é selecionado do grupo consistindo em CR³ e N;

5 R¹ e R² são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, haloalquila, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído, -(O)N(R¹¹)R¹², -P(O)[N(R¹¹)R¹²]₂, -SO₂NHC(O)R¹¹, -N(R¹¹)SO₂R¹², -SO₂N(R¹¹)R¹², -NSO₂N(R¹¹)R¹², -C(O)NHSO₂R¹¹, -CH=NOR¹¹, -OR¹¹, -S(O)_t-R¹¹, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)R¹³, -N(R¹¹)C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-C(O)OR¹¹, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-[C(O)OR¹¹]₂, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_rC(O)N(R¹¹)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_rR¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-OR¹¹, -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹³)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -C(O)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)R¹², -N(R¹³)C(O)-L-(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², e -L-C(O)N(R¹¹)R¹²;

t é um número inteiro de 0 a 2;

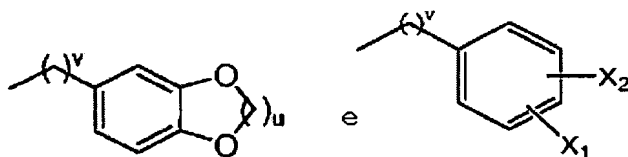
r é um número inteiro de 0 a 5:

25 L é selecionado do grupo que consiste em um grupo carbocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, um grupo heterocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, um grupo arila de 6 membros opcionalmente

substituído e um grupo heteroarila de 6 membros opcionalmente substituído;

R^3 , R^4 , R^{10} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila opcionalmente substituída, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} podem formar juntos um carbonil, carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} juntos podem ser nulos, formando uma ligação adicional;

R^{11} , R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído, $-OR^{17}$, $-S(O)_tR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{16})C(O)N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)OR^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-(R^{17})$, e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)R^{18}$, ou R^{11} ou R^{12} podem ser definidos por uma estrutura selecionada do grupo que consiste em



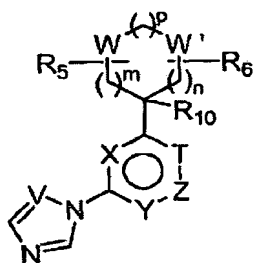
em que:

u e v são, independentemente, um número inteiro de 0 a 3; e

X^1 e X^2 são selecionados do grupo que consiste em

hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi inferior, alquila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior e perhaloalquila inferior; ou X^1 e X^2 juntos podem
 5 formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterocicloalquila opcionalmente substituída.

A invenção ainda apresenta sais de compostos da fórmula II:



II

10 em que:

T, V, X e Y são selecionados independentemente do grupo que consiste em CR^4 e N;

Z é do grupo que consiste em CR^3 e N;

W e W' são selecionados independentemente do grupo
 15 que consiste em CH_2 , CR^7R^8 , NR^9 , O, $N(O)$, $S(O)_q$ e $C(O)$;

n, m e p são, independentemente, um número inteiro de 0 a 5;

q é 0, 1 ou 2;

R^3 , R^4 , R^{10} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são selecionados
 20 independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila opcionalmente substituída, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila
 25 opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} podem juntos formar uma carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou

heterociclo opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} juntos podem ser nulos, formando uma ligação adicional;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, haloalquila, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído, $-(O)N(R^{11})R^{12}$, $-P(O)[N(R^{11})R^{12}]_2$, $-SO_2NHC(O)R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})R^{12}$, $-NSO_2N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)NHSO_2R^{11}$, $-CH=NOR^{11}$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{11}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-[C(O)OR^{11}]_2$, $-[C(R^{14})R^{15}]_rC(O)N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_rR^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-OR^{11}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{13})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-C(O)-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)-L-(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, e $-L-C(O)N(R^{11})R^{12}$; ou R^5 e R^6 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterocicloalquila opcionalmente substituída;

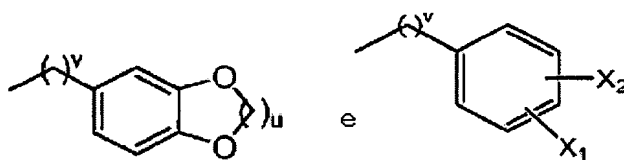
t é um número inteiro de 0 a 2;

r é um número inteiro de 0 a 5;

L é selecionado do grupo que consiste em um grupo carbocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, um grupo heterocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, um grupo arila de 6 membros opcionalmente substituído e um grupo heteroarila de 6 membros opcionalmente substituído;

R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila

opcionalmente substituída, haloalquila, haloalcóxi, aralquila
 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,
 heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila
 opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído,
 5 alquino opcionalmente substituído, $-OR^{17}$, $-S(O)_tR^{17}$, $-$
 $[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-$
 $N(R^{16})C(O)N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)OR^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-$
 (R^{17}) , e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)R^{18}$; ou R^{11} ou R^{12} podem ser
 10 em

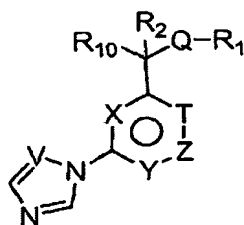


em que:

u e v são, independentemente, um número inteiro de
 0 a 3; e

X^1 e X^2 são independentemente selecionados do grupo
 15 que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi
 inferior, alquila inferior opcionalmente substituída, alcóxi
 inferior opcionalmente substituído, haloalquila inferior,
 haloalcóxi inferior e perhaloalquila inferior; ou X^1 e X^2
 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, uma
 20 heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila
 opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila
 opcionalmente substituída.

A invenção ainda apresenta sal de compostos da
 Fórmula III:



III

em que:

V, T, X e Y são selecionados independentemente do grupo que consiste em CR⁴ e N;

Q é selecionado do grupo que consiste em NR⁵, O, e
5 S;

Z é selecionado do grupo que consiste em CR³ e N;

R¹ e R² são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, haloalquila, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila
10 opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído, -(O)N(R¹¹)R¹², -P(O)[N(R¹¹)R¹²]₂, -SO₂NHC(O)R¹¹, -
15 N(R¹¹)SO₂R¹², -SO₂N(R¹¹)R¹², -NSO₂N(R¹¹)R¹², -C(O)NHSO₂R¹¹, -CH=NOR¹¹, -OR¹¹, -S(O)_t-R¹¹, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)R¹³, -N(R¹¹)C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-C(O)OR¹¹, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-[C(O)OR¹¹]₂, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_rC(O)N(R¹¹)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_rR¹², -
20 [C(R¹⁴)R¹⁵]_r-OR¹¹, -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹³)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -C(O)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)R¹², -N(R¹³)C(O)-L-(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², e -L-C(O)N(R¹¹)R¹²; ou R⁵ e R⁶ juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída,
25 heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída ou heterocicloalquila opcionalmente substituída;

t é um número inteiro de 0 a 2;

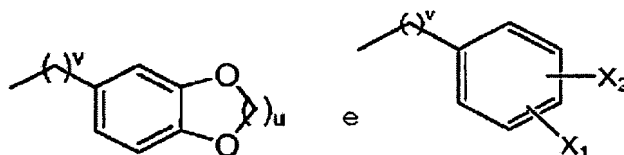
r é um número inteiro de 0 a 5;

30 L é selecionado do grupo que consiste em um grupo carbocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, um grupo heterocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, um grupo arila de 6 membros opcionalmente

substituído e um grupo heteroarila de 6 membros opcionalmente substituído;

R^3 , R^4 , R^{10} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila opcionalmente substituída, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} podem juntos formar uma carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} juntos podem ser nulos, formando uma ligação adicional;

R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído, $-OR^{17}$, $-S(O)_tR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{16})C(O)N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)OR^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{17}$, e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)R^{18}$; ou R^{11} ou R^{12} pode ser definidos por uma estrutura selecionada do grupo que consiste em



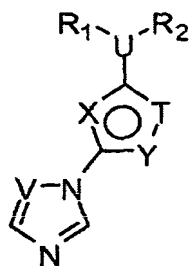
em que:

u e v são, independentemente, um número inteiro de 0 a 3; e

X^1 e X^2 são independentemente selecionados do grupo

que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi inferior, alquila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior e perhaloalquila inferior; ou X^1 e X^2 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída; ou heterocicloalquila opcionalmente substituída.

A invenção ainda apresenta sais de compostos da
10 Fórmula IV:



IV

em que:

T, X e Y são selecionados independentemente do grupo que consiste em CR^4 , N, NR^4 , S e O;

U é CR^{10} ou N;

15 V é CR^4 ou N;

R^1 e R^2 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, haloalquila, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila
20 opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído; $-(O)N(R^{11})R^{12}$, $-P(O)[N(R^{11})R^{12}]_2$, $-SO_2NHC(O)R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})R^{12}$, $-NSO_2N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)NHSO_2R^{11}$, $-CH=NOR^{11}$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{11}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-[C(O)OR^{11}]_2$, $-[C(R^{14})R^{15}]_rC(O)N(R^{11})R^{12}$, $-$

$[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_rR^{12}$, $-$
 $[C(R^{14})R^{15}][r-N(R^{11})-C(O)N(R^{11})R^{12}]$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})S(O)_t-$
 $C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-OR^{11}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-$
 $N(R^{11})C(O)N(R^{13})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-C(O)-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-$
 5 $N(R^{13})C(O)-L-(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-$
 $N(R^{11})C(O)N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, e $-L-$
 $C(O)N(R^{11})R^{12}$; ou R^5 ou R^6 juntos podem formar uma arila
 opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente
 substituída, cicloalquila opcionalmente substituída; ou
 10 heterocicloalquila opcionalmente substituída;

t é um número inteiro de 0 a 2;

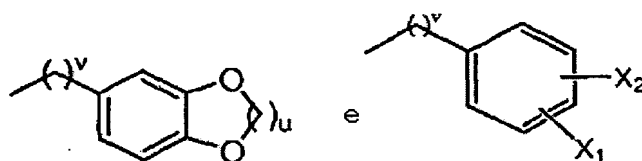
r é um número inteiro de 0 a 5;

L é selecionado de um grupo que consiste em um
 grupo carbocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente
 15 substituído, um grupo heterocíclico de 3 a 7 membros
 opcionalmente substituído, um grupo arila de 6 membros
 opcionalmente substituído e um grupo heteroarila de 6 membros
 opcionalmente substituído;

R^4 , R^{10} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são selecionados
 20 independentemente do grupo que consiste em hidrogênio,
 halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila
 opcionalmente substituída, haloalcóxi, aralquila
 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,
 heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila
 25 opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído,
 alquino opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} podem juntos
 formar uma carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou
 heterociclo opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} juntos
 podem ser nulos, formando uma ligação adicional;

30 R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente do
 grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila
 opcionalmente substituída, haloalquila, haloalcóxi, aralquila
 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila
 opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído,
 alquino opcionalmente substituído, $-OR^{17}$, $-S(O)_tR^{17}$, $-$
 $[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-$
 5 $N(R^{16})C(O)N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)OR^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-$
 R^{17} , e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)R^{18}$, ou R^{11} ou R^{12} pode ser
 definido por uma estrutura selecionada do grupo que consiste
 em

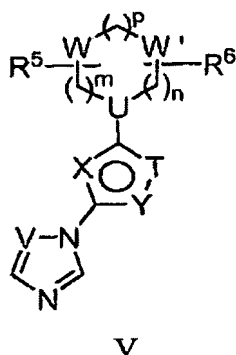


em que:

10 u e v são, independentemente, um número inteiro de
 0 a 3; e

X^1 e X^2 são independentemente selecionados do grupo
 que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi
 inferior, alquila inferior opcionalmente substituída, alcóxi
 15 inferior opcionalmente substituído, haloalquila inferior,
 haloalcóxi inferior e perhaloalquila inferior; ou X^1 e X^2
 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída,
 heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila
 opcionalmente substituída ou heterocicloalquila opcionalmente
 20 substituída.

A invenção ainda apresenta sais de compostos da
 Fórmula V:



em que:

T, X e Y são selecionados independentemente do grupo que consiste em CR^4 , N, NR^4 , S e O;

U é selecionado do grupo que consiste em CR^{10} e N;

5 V é selecionado do grupo que consiste em CR^4 e N;

W e W' são selecionados independentemente do grupo que consiste em CH_2 , CR^7R^8 , NR^9 , O, $N(O)$, $S(O)_q$ e $C(O)$;

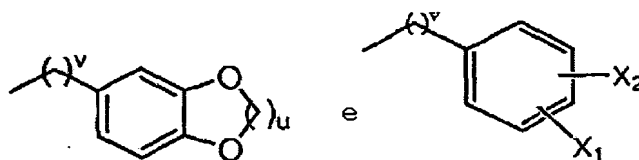
n, m e p são, independentemente, um número inteiro de 0 a 5;

10 q é 0, 1 ou 2;

R^3 , R^4 , R^{10} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila opcionalmente substituída, haloalcóxi, aralquila
15 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} podem juntos formar uma carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou
20 heterociclo opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} juntos podem ser nulos, formando uma ligação adicional;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, alcóxi
25 opcionalmente substituído, haloalquila, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino
30 opcionalmente substituído, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-P(O)[N(R^{11})R^{12}]_2$, $-SO_2NHC(O)R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})R^{12}$, $-NSO_2N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)NHSO_2R^{11}$, $-CH=NOR^{11}$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{11}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-[C(O)OR^{11}]_2$,

$-[C(R^{14})R^{15}]_rC(O)N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_rR^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-OR^{11}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$,
 $-N(R^{11})C(O)N(R^{13})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{13})-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{13})S(O)_t-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)-$
5 $[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)-L-(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$,
 $[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$ e $-L-C(O)N(R^{11})R^{12}$; ou R^5 e R^6 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila
opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída;
10 substituída; ou heterocicloalquila opcionalmente substituída;
 t é um número inteiro de 0 a 2;
 r é um número inteiro de 0 a 5;
 L é selecionado de um grupo que consiste em um grupo carbocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente
15 substituído, um grupo heterocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, um grupo arila de 6 membros
opcionalmente substituído e um grupo heteroarila de 6 membros opcionalmente substituído; e
 R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente do
20 grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila, haloalcóxi, aralquila
opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila
opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído,
25 alquino opcionalmente substituído; $-OR^{17}$, $-S(O)_tR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{16})C(O)N(R^{17})R^{18}$,
 $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)OR^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-(R^{17})$, e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)R^{18}$; ou R^{11} ou R^{12} pode ser
30 definido por uma estrutura selecionada do grupo que consiste em



em que:

u e v são, independentemente, um número inteiro de 0 a 3; e

X^1 e X^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi inferior, alquila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior, e perhaloalquila inferior; ou X^1 e X^2 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila opcionalmente substituída.

Os sais contemplados pela presente invenção incluem aqueles sais preparados pela combinação de compostos que qualquer uma das fórmulas I a V com reagentes ácidos e básicos. Os sais podem ser preparados durante o isolamento e purificação final dos compostos ou separadamente através de reação dos compostos apropriados na forma de base livre com um ácido adequado. A adição de sais ácidos representativos inclui o acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidroiodeto, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenesulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato,

sulfonato, tartarato, L-tartarato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato), e undecanoato. Grupos básicos nos compostos da presente invenção também podem ser
5 quaternizados com cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila; sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila; cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila, e esterila; e brometos de benzila e fenetila. Exemplos de ácidos que podem ser empregados para
10 formar adição de sais terapeuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos como o hidrocloreico, hidrobromico, sulfúrico, e fosfórico, e ácidos orgânicos como o oxálico, maleico, succínico, e cítrico. Os sais também podem ser formados pela coordenação dos compostos com um íon alcali-
15 metálico ou alcalino-terroso. Portanto, a presente invenção contempla os sais de sódio, potássio, magnésio, e cálcio dos compostos das fórmulas de I a V, e similares.

A adição de sais básicos pode ser preparada durante o isolamento e purificação final dos compostos pela reação de
20 um grupo carboxi com uma base adequada como o hidróxido, carbonato, ou bicarbonato de um cátion metálico ou com amônia ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Os cátions de sais terapeuticamente aceitáveis incluem o lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, e alumínio, bem com
25 cátions de amina quaternária não tóxicos como a amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicicloexilamina,
30 procaína, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina, e N,N-dibenziletilenodiamina; outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição básicos incluem etilenodiamina, etanolamina,

dietanolamina, piperidina e piperazina.

As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas pelo contato do sal com uma base ou ácido e pelo isolamento do composto parente de modo convencional.

5 No aspecto mais amplo, a invenção exposta apresenta novos sais, composições farmacêuticas dos mesmos e métodos de fazer e usar os sais e composições. Esses sais possuem uma atividade útil de inibição ou modulação de óxido nítrico sintase, e podem ser usados no tratamento ou profilaxia de
10 uma doença ou condição em que a síntese e sobre-síntese de óxido nítrico forma uma parte contribuinte. Estes sais podem inibir e/ou modular a isoforma induzível de óxido nítrico sintase sobre as isoformas constitutivas de óxido nítrico sintase.

15 BREVE DESCRIÇÃO DAS ILUSTRAÇÕES

A Figura 1 mostra o espectro de difração XRPD para o Composto 1, isolado como sais de hidrocloreto (espectro superior) e hidrobrometo (espectros mediano e inferior). Foram assinalados graus de θ a 2θ sobre a abscissa contra um
20 valor Y arbitrário sobre a ordenada.

A Figura 2 mostra o espectro de difração XRPD para o Composto 2, isolado como sal hidrocloreto do microfiltro de sal (experimento em formato de placa, espectro inferior) e de cada uma das três tentativas de graduação (três espectros
25 superiores). Foram assinalados graus de θ a 2θ sobre a abscissa contra um valor Y arbitrário sobre a ordenada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Várias classes de compostos amplamente relacionadas, reveladas acima, podem ser usadas na formação
30 de sais da presente invenção. A presente invenção também contempla várias realizações preferidas de compostos a serem usados na formação dos sais mencionados.

Em certas realizações, os ditos compostos são da

Fórmula II, em que Z é CR³ e Y é N.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula II, em que T é CR⁴.

Em certas realizações, os ditos compostos são da
5 Fórmula II, em que X é N.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula II, em que X é CR⁴.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula II, em que T é N.

10 Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula II, em que X é N.

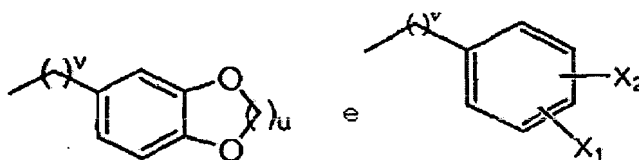
Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula II, em que:

15 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são selecionados independentemente de um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior, - (O)N(R¹¹)R¹², -P(O)[N(R¹¹)R¹²]₂, -
20 SO₂NHC(O)R¹¹, -N(R¹¹)SO₂R¹², -SO₂N(R¹¹)H, -C(O)NHSO₂R¹¹, -CH=NOR¹¹, -OR¹¹, -S(O)_t-R¹¹, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)R¹³, -N(R¹¹)C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-C(O)OR¹¹, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-[C(O)OR¹¹]₂, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-C(O)N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_rR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)-
25 [C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹² e -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)R¹³-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹²; ou R⁵ e R⁶ juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila
30 opcionalmente substituída;

R³, R⁴, R¹⁰, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ e R¹⁸ são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila

opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior; ou R^{14} e R^{15} podem juntos formar uma carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou
 5 heterociclo opcionalmente substituído; e

R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halo, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila
 10 opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior; ou R^{11} ou R^{12} podem ser definidos por uma estrutura selecionada do grupo que consiste em



em que:

u e v são, independentemente, um número inteiro de
 15 0 a 3; e

X^1 e X^2 são independentemente selecionados de um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi inferior, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior, e perhaloalquila inferior; ou
 20 X^1 e X^2 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou cicloalquila opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila opcionalmente substituída.

Em certas realizações, a invenção apresenta ainda
 25 compostos de Fórmula II, em que:

R^7 , R^8 e R^9 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila
 opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente

substituída, alqueno inferior, alquino inferior, -
 $N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})H$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, -
 $N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, -
 $[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-N(R^{11})-$
 5 $[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$; e

R^5 e R^6 são selecionados independentemente do grupo
 que consiste em hidrogênio, halo, alquila inferior,
 haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila
 opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente
 10 substituída, alqueno inferior, alquino inferior, -
 $N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{11}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, -
 $[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, ou R^5 e R^6
 pode juntos formar uma arila opcionalmente substituída,
 heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila
 15 opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente
 substituída.

Em certas realizações, os ditos compostos são de
 Fórmula II, em que R^7 ou R^9 é selecionado independentemente
 do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila
 20 inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída,
 arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente
 substituída, alqueno inferior, alquino inferior, -
 $N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})H$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, -
 $N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, -
 25 $[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)N(R^{11})R^{12}$, e $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$.

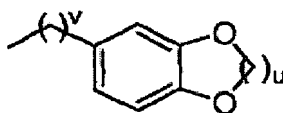
Em certas realizações, os ditos compostos são de
 Fórmula II, em que W é CH_2 e W' é NR^9 .

A invenção ainda apresenta compostos da Fórmula II,
 em que m , n e p são cada um, independentemente, um número
 30 inteiro de 0 a 2. A invenção ainda apresenta compostos da
 Fórmula II, em que R^9 é selecionado do grupo que consiste em
 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$. A invenção ainda
 apresenta compostos da Fórmula II, em que R^9 é $-[C(R^{14})R^{15}]_r-$

$N(R^{11})R^{12}$. A invenção ainda apresenta compostos da Fórmula II, em que r é 2.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula II, em que R^{11} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila inferior. Em realizações adicionais, os ditos compostos são de Fórmula II, em que R^{11} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e metila. Ainda, em realizações adicionais, os ditos compostos são de Fórmula II em que R^{11} é hidrogênio.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula II, em que R^{12} é definido pela seguinte fórmula estrutural:



Em que u e v são independentemente um número inteiro de 0 a 3. Em realizações adicionais, os ditos compostos são de Fórmula II, em que u e v são independentemente 1 ou 2.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula II, em que p e m são 1 e n é 0.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula II, em que R^{14} e R^{15} são hidrogênio.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula II, em que R^4 , R^5 , R^6 e R^{10} são hidrogênio.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula II, em que R^3 é metila.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula II, em que u e v são 1.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula II, em que T é CR^4 e X é N .

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que T e X são independentemente selecionados

do grupo que consiste em CR^4 e N, e Y é selecionado do grupo que consiste em S e O.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que T é selecionado do grupo que consiste em S e O, e X e Y são selecionados do grupo que consiste em CR^4 e N.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que Y é N.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que X é N.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que T é S.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que V é CR^4 .

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que:

R^{17} e R^{18} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior; ou R^{14} e R^{15} podem juntos formar uma carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído; e

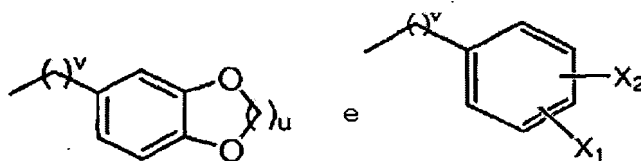
R^1 , R^2 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior, -
 (O)N(R^{11}) R^{12} , -P(O)[N(R^{11}) R^{12}]₂, -SO₂NHC(O) R^{11} , -N(R^{11})SO₂ R^{12} , -
 SO₂N(R^{11})H, -C(O)NHSO₂ R^{11} , -CH=NOR¹¹, -OR¹¹, -S(O)_t- R^{11} , -
 N(R^{11}) R^{12} , -N(R^{11})C(O)N(R^{12}) R^{13} , -N(R^{11})C(O)OR¹², -N(R^{11})C(O) R^{12} , -
 [C(R^{14}) R^{15}]_r-C(O)OR¹¹, -[C(R^{14}) R^{15}]_r-[C(O)OR¹¹]₂, -[C(R^{14}) R^{15}]_r-
 N(R^{11}) R^{12} , -[C(R^{14}) R^{15}]_rC(O)N(R^{11}) R^{12} , -N(R^{11})-[C(R^{14}) R^{15}]_r- R^{12} , -

$N(R^{11})C(O)N(R^{12}) - [C(R^{14})R^{15}]_r - R^{12}$, $- [C(R^{14})R^{15}]_r - R^{12}$, $- [C(R^{14})R^{15}]_r -$
 $N(R^{13}) - C(O)N(R^{11})R^{12}$, $- [C(R^{14})R^{15}]_r - N(R^{13})S(O)_t - C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-$
 $N(R^{11}) - [C(R^{14})R^{15}]_r - L - (R^{12})$, $- [C(R^{14})R^{15}]_r - L(R^{12})$, e $-$
 $N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13} - [C(R^{14})R^{15}]_r - L(R^{12})$; ou R^5 e R^6 juntos podem

5 formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila
 opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente
 substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída;

R^4 , R^{10} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são selecionados
 independentemente do grupo que consiste em hidrogênio,
 10 halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila
 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,
 heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior,
 alquino inferior; ou R^{14} e R^{15} podem juntos formar uma
 carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou
 15 heterociclo opcionalmente substituído; e

R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente do
 grupo que consiste em hidrogênio, halo, alquila inferior,
 haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila
 opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente
 20 substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno
 inferior, alquino inferior; ou R^{11} e R^{12} podem ser definidos
 para uma estrutura selecionada do grupo que consiste em



em que:

u e v são, independentemente, um número inteiro de

0 a 3; e

X^1 e X^2 são independentemente selecionados de um
 grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi
 inferior, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalquila
 inferior, haloalcóxi inferior, e perhaloalquila inferior; ou

x^1 e x^2 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou cicloalquila opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila opcionalmente substituída.

5 A invenção ainda apresenta compostos da Fórmula IV, em que:

R^1 é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila
10 opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior, $N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})H$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)N(R^{11})R^{12}$, e $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{13})-C(O)N(R^{11})R^{12}$, e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{13})S(O)_t-C(O)N(R^{11})R^{12}$; e

R^2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, alquila inferior, haloalquila, aralquila
20 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior; $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{11}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)N(R^{11})R^{12}$, e $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$.

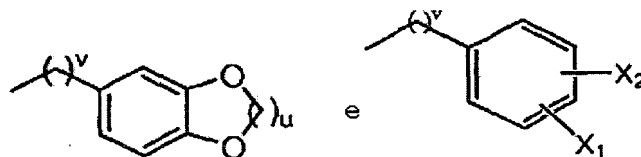
25 A invenção ainda apresenta compostos da Fórmula IV em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior,
30 alquino inferior, $N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})H$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{13})-C(O)N(R^{11})R^{12}$, e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{13})S(O)_t-$

$C(O)N(R^{11})R^{12}$.

Em certas realizações, os ditos compostos são de fórmula IV em que U é N.

Em certas realizações, os ditos compostos são de fórmula IV em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em -
 5 $[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{13})-C(O)N(R^{11})R^{12}$, e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{13})S(O)_t-C(O)N(R^{11})R^{12}$.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que R^{12} é selecionado do grupo de consiste em
 10 NH_2 e heteroarila, ou é definido por uma das seguintes fórmulas estruturais:



em que:

u e v são, independentemente, um número inteiro de
 0 a 3; e

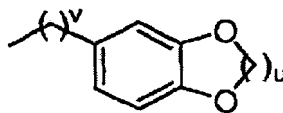
15 X^1 e X^2 são independentemente selecionados de um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi inferior, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior, e perhaloalquila inferior; ou X^1 e X^2 juntos podem formar uma arila opcionalmente
 20 substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila opcionalmente substituída.

Em realizações adicionais, os ditos compostos são da Fórmula IV, em que X^1 e X^2 são independentemente
 25 selecionados de um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior, e perhaloalquila inferior.

Em certas realizações, os ditos compostos são de

Fórmula IV, em que R^9 é $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que R^{12} é definido pela seguinte fórmula estrutural:



5 e u e v são independentemente 1 ou 2.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que R^{14} e R^{15} são ambos hidrogênio.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que R^2 é selecionado de um grupo que consiste
10 em hidrogênio ou alquila inferior.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que R^{11} é hidrogênio ou metila.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que R^2 é metila.

15 Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que R^{10} , R^{11} e R^4 são hidrogênio, e u e v são 1.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que Y e X são N, T é S, e V é CR^4 .

20 Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula IV, em que T e X são selecionados independentemente do grupo que consiste em CR^4 e N, e Y é selecionado do grupo que consiste em S e O.

Em certas realizações, os ditos compostos são de
25 Fórmula IV, em que T é selecionado do grupo que consiste em S e O, e X e Y são selecionados independentemente do grupo que consiste em CR^4 e N.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula V, em que Y é N.

30 Em certas realizações, os ditos compostos são de

Fórmula V, em que X é N.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula V, em que T é S.

Em certas realizações, os ditos compostos são de
5 Fórmula V, em que V é CR⁴.

Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula V, em que Y é CR⁴.

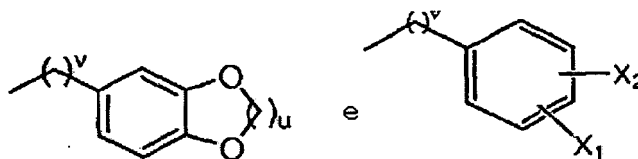
Em certas realizações, os ditos compostos são de Fórmula V, em que:

10 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são selecionados independentemente de um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior,
15 alquino inferior, -C(O)N(R¹¹)R¹², -P(O)[N(R¹¹)R¹²]₂, -SO₂NHC(O)R¹¹, -N(R¹¹)SO₂R¹², -SO₂N(R¹¹)H, -C(O)NHSO₂R¹¹, -CH=NOR¹¹, -OR¹¹, -S(O)_t-R¹¹, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)R¹³, -N(R¹¹)C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-C(O)OR¹¹, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-[C(O)OR¹¹]₂, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)R¹², -
20 [C(R¹⁴)R¹⁵]_rC(O)N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹² e -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)R¹³-C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹²; ou R⁵ e R⁶ juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída,
25 substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila opcionalmente substituída;

R³, R⁴, R¹⁰, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ e R¹⁸ são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila
30 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior; ou R¹⁴ e R¹⁵ podem juntos formar uma carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou

heterociclo opcionalmente substituído; e

R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halo, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila
5 opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior; ou R^{11} e R^{12} podem ser definidos para uma estrutura selecionada do grupo que consiste em



em que:

10 u e v são, independentemente, um número inteiro de 0 a 3; e

X^1 e X^2 são independentemente selecionados de um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi inferior, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior, e perhaloalquila inferior; ou
15 X^1 e X^2 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila opcionalmente substituída.

20 A invenção apresenta ainda compostos de Fórmula V, em que:

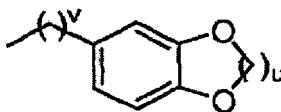
R^7 , R^8 e R^9 são selecionados independentemente de um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior, -
25 $C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})H$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)N(R^{11})R^{12}$,

e $-N(R^{11}) - [C(R^{14})R^{15}]_r - R^{12}$, $-N(R^{11}) - [C(R^{14})R^{15}]_r - L - R^{12}$, $- [C(R^{14})R^{15}]_r - L - R^{12}$ e $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13} - [C(R^{14})R^{15}]_r - L - R^{12}$; e

R^5 e R^6 são selecionados independentemente de um grupo que consiste em hidrogênio, halo, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior, $-OR^{11}$, $-S(O)_t - R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r - C(O)OR^{11}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r - N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r - C(O)N(R^{11})R^{12}$, e $-N(R^{11}) - [C(R^{14})R^{15}]_r - R^{12}$, ou R^5 e R^6 juntos formam uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila opcionalmente substituída.

A invenção ainda apresenta os compostos da Fórmula V, em que R^7 e R^9 são selecionados independentemente de um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alqueno inferior, alquino inferior, $-N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})H$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t - R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r - N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r - C(O)N(R^{11})R^{12}$, e $-N(R^{11}) - [C(R^{14})R^{15}]_r - R^{12}$.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que R^{12} é definido pela seguinte fórmula estrutural:



em que u e v são, independentemente, um número inteiro de 0 a 3. A invenção ainda apresenta compostos da Fórmula V, em que u e v são independentemente 1 ou 2.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que R^{11} é selecionado de um grupo de consiste

em hidrogênio e alquila inferior. A invenção também apresenta compostos da Fórmula V, em que R^{11} é selecionado de um grupo de consiste em hidrogênio e metila. A invenção ainda apresenta compostos da Fórmula V, em que R^3 é metila.

5 Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que U é N, W é CH_2 , e W' é CR^7R^9 .

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que U é CR^4 , W é CH_2 , e W' é NR^9 .

A invenção ainda apresenta os compostos da Fórmula
10 V, em que R^8 é selecionado do grupo que consiste em $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que R^{14} e R^{15} são hidrogênio.

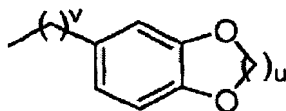
Em certas realizações, os ditos compostos são da
15 Fórmula V, em que r é 1 a 3.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que R^7 é hidrogênio.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que R^5 é selecionado de um grupo que consiste
20 em hidrogênio, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que R^{11} é hidrogênio ou metila.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que R^{12} é definido pela seguinte fórmula
25 estrutural:



e u e v são independentemente 1 ou 2.

Em certas realizações, os ditos compostos são da Fórmula V, em que R^4 e R^6 são hidrogênio.

Cada sal da invenção pode ser feito a partir de uma
30 preparação de um composto de qualquer uma das Fórmulas I a V.

Os compostos das Fórmulas I a V podem ser sintetizados ou obtidos de acordo com qualquer método aparente àqueles com habilidade no estado da técnica. Nas realizações preferidas, os compostos de qualquer uma das Fórmulas de I a V são
5 preparados de acordo com os métodos descritos em detalhes na Publicação pedido de patente americana nº US2005/0116515A1, o conteúdo que está aqui incorporado por referência em sua completude. Os compostos de qualquer uma das Fórmulas de I a V preparados por qualquer método pode ser contatado com um
10 ácido apropriado, seja puro ou em um solvente inerte adequado, para produzir as formas de sal da invenção.

Vários compostos foram preparados como vários sais, conforme enumerado nos Exemplos abaixo, e a presente invenção apresenta esses sais. Existe uma variedade de técnicas bem
15 conhecidas no estado da técnica para a preparação de sais, e a presente invenção contempla esses métodos sem limitação. Dois protocolos, descritos abaixo nos Exemplos 8 e 9, foram empregados em uma triagem inicial de aproximadamente 30 ácidos para testar sua adequação na preparação dos sais.

20 Diversos ácidos resultaram em amostras de interesse particular como sais adequados aos compostos da presente invenção. Portanto, em certas realizações, a presente invenção apresenta um sal de um composto, conforme revelado aqui, no qual o sal citado é selecionado de um grupo que
25 consiste em acetato, adipato, L-ascorbato, benzenosulfonato (besilato), benzoato, citrato, fumarato, gentisato, glutarato, glicolato, hipurato, hidrocloreto, hidrobrometo, 1-hidroxi-2-naptoato, p-hidroxibenzoato, maleato, L-malato, malonato, DL mandelato, metanosulfonato (mesilato),
30 nicotinato, oxalato, fosfato, p-toluenosulfonato (tosilato), piroglutamato, succinato, sulfato, L-(+)tartrato, DL-tartarato, e sais de trifluoracetato. Em realizações adicionais, o sal será selecionado de um grupo que consiste

em sais de hidrocloreto, hidrobrometo, trifluoracetato, acetato, adipato, p-toluenosulfonato, glicolato, oxalato, fumarato, e fosfonato de um composto conforme revelado aqui. Em certas realizações, os sais particularmente preferidos
 5 incluem sais de um composto de hidrocloreto, acetato, e adipato, conforme revelado aqui. Para realizações adicionais, o mais preferido é o sal acetato.

Em certas realizações, o composto é formado por qualquer uma das fórmulas I a V. Em realizações adicionais, o
 10 sal citado é selecionado de um grupo que consistem das Fórmulas II e IV. Ainda em realizações adicionais, a dita fórmula é a Fórmula II. Ainda em realizações adicionais, o composto citado é o Composto 1. Ainda em realizações adicionais, o sal citado é selecionado de um grupo que
 15 consiste em hidrocloreto, acetato, adipato, oxalato, fosfato, e hipurato. Em outras realizações, a dita fórmula é a Fórmula IV. Em realizações adicionais, o composto citado é o Composto 2. Ainda em realizações adicionais, o sal citado é selecionado do grupo que consiste em hidrocloreto, acetato, e
 20 adipato. Ainda em realizações adicionais, o sal é o sal adipato do Composto 2.

A presente invenção também apresenta um sal de N'-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-N-metil-propano-1,3-diamina. A
 25 presente invenção também apresenta o acetato de N'-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-N-metil-propano-1,3-diamina. A presente invenção também apresenta o hidrocloreto de N'-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-N-metil-propano-1,3-diamina. A presente
 30 invenção também apresenta o adipato de N'-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-N-metil-propano-1,3-diamina.

Entre os sais descobertos aqui, diversas propriedades distinguem os sais mais desejáveis daqueles menos desejáveis. Uma dessas propriedades é a prontidão com que um sal é formado ou purificado. Uma outra propriedade é a
5 estabilidade de um dado composto de sal com o passar do tempo; ou seja, sua resistência à degradação, oxidação, polimerização, etc. A higroscopicidade é um indicador útil da estabilidade de um composto ao tempo. Uma outra propriedade é a solubilidade de um dado sal. Geralmente, um sal ideal será
10 prontamente solúvel em uma solução tampão ou aquosa que imite o plasma ou outras condições fisiológicas.

A presente invenção também apresenta um sal de um composto conforme revelado aqui, formulado para administração tópica.

15 A presente invenção também apresenta um sal de um composto conforme revelado aqui, para uso como medicamento.

A presente invenção também apresenta um sal de um composto conforme revelado aqui, útil para o tratamento ou prevenção de uma doença mediada pela iNOS.

20 A presente invenção também apresenta um método para alcançar um efeito em um paciente que abrange a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um sal de um composto conforme revelado aqui, no qual o efeito é selecionado de um grupo que consiste na inibição da iNOS e
25 tratamento de uma doença mediada pela iNOS.

Em certas realizações, a doença citada é selecionada de um grupo que consiste em inflamação, dor inflamatória, dor neuropática, neuralgia pós-herpética, dor pós-cirúrgica, e doença ocular.

30 A presente invenção apresenta um sal de um inibidor da iNOS.

A presente invenção apresenta sais de compostos particulares farmacologicamente aceitáveis, de qualquer uma

das Fórmulas I a V, inibidores potentes da NOS e em particular da iNOS, tendo utilidade particular para o tratamento ou prevenção de condições ou distúrbios associados com inflamação e dor.

5 Sais da invenção exposta são úteis no tratamento de doenças, distúrbios ou condições mediados por óxido nítrico sintase, e são particularmente adequados como inibidores da dimerização de óxido nítrico sintase. Os sais da presente invenção são úteis para tratar pacientes de neuropatia ou dor
10 inflamatória como reflexo do distrofia/causalgia de replexo simpático (lesão de nervo), neuropatia periférica (incluindo neuropatia diabética), dor intratável de câncer, síndrome da dor regional complexa, e neuropatia de compressão (síndrome do túnel carpo). Os sais também são úteis no tratamento de
15 dor associada com a herpes zoster aguda, neuralgia pós-herpética (PHN), e síndromes de dor associadas como a dor ocular. Os sais também são úteis como analgésicos no tratamento de dor como a analgesia cirúrgica, ou como antipirético para o tratamento da febre. As indicações de dor
20 incluem, mas não estão limitadas a, dor pós-cirúrgica para vários procedimentos cirúrgicos, incluindo cirurgia pós-cardíaca, dor/extração dental, dor resultante de câncer, dor muscular, mastalgia, dor resultante de injúrias dérmicas, dor nas costas, dores de cabeça de várias etiologias, incluindo
25 enxaqueca, e assim por diante. Os sais também são úteis para o tratamento de dor relacionada a distúrbios como a alodinia tátil e hiperalgesia. A dor pode ser somatogênica (nociceptiva ou neuropática), aguda, e/ou crônica. Os inibidores da dimerização do óxido nítrico da invenção aqui
30 exposta também são úteis em condições nos quais seriam tradicionalmente administrados os NSAIDs, morfina ou fentanil opiatos e/ou outros analagésicos opióides.

Além disso, os sais da invenção exposta podem ser

usados no tratamento ou prevenção de tolerância a opióides e pacientes que precisam de analgésicos opióides com ação prolongada, e tolerância a benzodiazepina em pacientes que tomam benzodiazepinas, e outro comportamento que causa dependência, como a dependência de nicotina, alcoolismo, e distúrbios alimentares. Ademais, os sais e métodos da presente invenção são úteis no tratamento ou prevenção de sintomas de retirada de medicamentos, por exemplo, para o tratamento ou prevenção de sintomas de retirada de opióides, álcool, ou vício em tabaco.

Além do mais, os sais da invenção exposta podem ser usados para tratar a resistência à insulina e outros distúrbios metabólicos como a aterosclerose, que são tipicamente associados com uma sinalização inflamatória exagerada.

A presente invenção inclui métodos terapêuticos que usam novos inibidores de iNOS seletivos para tratar ou prevenir doença ou condição respiratório, incluindo métodos terapêuticos de uso medicinal para prevenir e tratar uma doença ou condição respiratória incluindo: condições asmáticas que incluem asma induzida por alergênicos, asma induzida por exercício, asma induzida por poluição, asma induzida por resfriado, e asma induzida por vírus; doenças pulmonares obstrutivas crônicas incluindo bronquite crônica como fluxo de ar normal, bronquite crônica com obstrução das vias aéreas (bronquite crônica obstrutiva), enfisema, bronquite asmática, e doença bolhosa; e outras doenças pulmonares que envolvem inflamação, incluindo fibrose cística com bronquiectasia, doença do criador de pombos, pulmão de fazendeiro, síndrome da angústia respiratória aguda, pneumonia, injúria por aspiração ou inalação, embolismo gordo no pulmão, inflamação por acidose do pulmão, edema pulmonar agudo, doença aguda das montanhas, hipertensão pulmonar

aguda, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, síndrome da aspiração perinatal, doença da membrana hialina, tromboembolismo pulmonar agudo, reações heparina-protamina, septicemia, condição asmático e hipóxia.

5 Os sais de presente invenção também são úteis no tratamento de inflamação e condições relacionadas. Os sais de presente invenção são úteis como agentes antiinflamatórios com o benefício adicional de ter significativamente menos efeitos colaterais prejudiciais. Os sais são úteis para
10 tratar artrite, incluindo, mas não estando limitado a artrite reumatóide, espondiloartropatias, artrite de gota, osteoartrite, lúpus eritematoso sistêmico, artrite juvenil, artrite reumática aguda, artrite enteropática, artrite neuropática, artrite psoriática, e artrite piogênica. Os sais
15 também são úteis no tratamento da osteoporose e outros distúrbios ósseos relacionados. Os sais também podem ser usados para tratar condições gastrointestinais como a esofagite de refluxo, diarreia, doença intestinal inflamatória, Doença de Crohn, gastrite, síndrome do cólon
20 irritável e colite ulcerativa. Os sais também podem ser usados no tratamento de inflamação pulmonar, como as associadas com infecções virais e fibrose cística. Além disso, os sais da invenção também são úteis em pacientes com órgãos transplantados, sozinhos ou em combinação com os
25 imunomoduladores convencionais. Ainda, os sais da invenção são úteis no tratamento de prurite e vitiligo.

Os sais da presente invenção também são úteis no tratamento de danos de tecidos como nas doenças vasculares, enxaquecas, periarterite nodosa, tiroidite, anemia aplástica,
30 doença de Hodgkin, esclerodoma, febre reumática, diabetes tipo I, doença da junção neuromuscular incluindo miastenia grave, doença da matéria branca incluindo esclerose múltipla, sarcoidose, nefrite, síndrome nefrótica, síndrome de Behcet,

polimiosite, gengivite, periodontite, hipersensibilidade, inchaço após lesão, isquemias incluindo isquemia miocárdica, isquemia cardiovascular, e isquemia secundária da parada cardíaca, e assim por diante.

5 Os sais da invenção exposta também são úteis no tratamento de certas doenças e distúrbios do sistema nervoso. Distúrbios do sistema nervoso central nos quais a inibição do óxido nítrico é útil incluem demências corticais incluindo doença de Alzheimer, dano ao sistema nervoso central
10 resultante de derrame, isquemias incluindo isquemia cerebral (tanto isquemia focal, derrame trombótico e isquemia global, por exemplo, após parada cardíaca), e trauma. Distúrbios neurodegenerativos nas quais a inibição do óxido nítrico é útil incluem degeneração ou necrose de nervos em distúrbios
15 como a hipóxia, hipoglicemia, epilepsia, e em casos de trauma nos sistema nervoso central (CNS) (como lesões da medula espinhal e da cabeça) convulsões e toxicidade de oxigênio hiperbárico, demência, por exemplo, demência pré-senil, e demência relacionada à AIDS, caquexia, coréia de Sydenham,
20 doença de Huntington, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Korsakoffs, imbecilidade relacionada a distúrbio vascular cerebral, distúrbios do sono, esquizofrenia, depressão, depressão ou outros sintomas relacionados à síndrome da tensão pré-menstrual (PMS), e
25 ansiedade.

Além disso, os sais da presente invenção também são úteis na inibição da produção de NO a partir da L-arginina, incluindo hipotensão sistêmica associada a choque séptico e/ou choque hemorrágico tóxico, induzido por uma ampla
30 variedade de agentes; terapia com citocinas como a TNF, IL-1 e IL-2; e como adjuvante para terapia de curto prazo de imunossupressão em transplantes. Esses sais também podem ser usados para tratar rinite alérgica, síndrome da angústia

respiratória, síndrome de choque por endotoxina, e aterosclerose.

Ainda outros distúrbios e condições vantajosamente tratados com os sais da presente invenção incluem a prevenção ou tratamento de câncer, como o câncer colorretal, e câncer de mama, de pulmão, próstata, bexiga, colo do útero e pele. Os sais da invenção podem ser usados no tratamento de prevenção de neoplasias que incluem, mas não estão limitadas a câncer do cérebro, câncer ósseo, leucemia, linfoma, neoplasia epitelial derivada de célula (carcinoma epitelial) como carcinoma celular basal, adenocarcinoma, câncer gastrointestinal como câncer de lábios, câncer de boca, câncer esofágico, câncer do intestino delgado e câncer do estômago, câncer de ovário, câncer do colo do útero, câncer de pulmão, câncer de cólon, câncer do fígado, câncer de bexiga, câncer de pâncreas, câncer de mama e câncer de pele, como cânceres de célula basal e de células escamosas, câncer de próstata, carcinoma de célula renal, e outros cânceres conhecidos que afetam as células epiteliais em todo o corpo. A neoplasia pode ser selecionada de câncer gastrointestinal, câncer de fígado, câncer de bexiga, câncer de pâncreas, câncer de ovário, câncer do colo do útero, câncer de próstata, câncer do colo do útero, câncer de pulmão, câncer de mama, e câncer de pele, tal como cânceres de célula basal e de células escamosas. Os presentes sais e métodos também podem ser usados para tratar fibrose que ocorre com a terapia de radiação. Os presentes sais e métodos também podem ser usados para tratar indivíduos que tem pólipos adenomatosos, incluindo aqueles com polipose adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, os presentes sais e métodos também podem ser usados para prevenir a formação de pólipos em pacientes com risco de FAP.

Os sais da presente invenção podem ser usados no

tratamento de doenças oftálmicas, como glaucoma, degeneração do gânglio da retina, isquemia ocular, retinite, retinopatias, uveíte, fotofobia ocular, e inflamação e dor associadas com injúria aguda do tecido do olho.

5 Especificamente, os sais podem ser usados para tratar retinopatia glaucomatosa e/ou retinopatia diabética. Os sais também podem ser usados para tratar inflamação ou dor pós-operatória de cirurgias oftálmicas como cirurgia de catarata e refrativa.

10 Além disso, os sais de invenção exposta podem ser usados para o tratamento de cólicas menstruais, dismenorréia, parto prematuro, tendinite, bursite, condições relacionadas à pele como psoríase, eczema, queimaduras, queimaduras solares, dermatite, pancreatite, hepatite, e assim por diante. Outras
15 condições nas quais os sais da invenção exposta são vantajosos para a inibição do óxido nítrico incluem diabetes (tipo I ou tipo II), insuficiência cardíaca congestiva, miocardite, aterosclerose, e aneurisma aórtico.

Os presentes sais também podem ser usados em co-
20 terapias, parcial ou completamente, no lugar de outras terapias antiinflamatórias convencionais, como por exemplo, junto com esteróides, NSAIDs, inibidores seletivos do COX-2, inibidores de 5-lipoxigenase, antagonistas da LTB₄ e inibidores da hidrolase LTA₄. Os sais da presente invenção
25 podem também ser usados para prevenir danos de tecidos quando combinados terapeuticamente com agentes antivirais ou antibacterianos.

Além de serem úteis para tratamento humano, esses sais também são úteis para tratamento veterinário de animais
30 de companhia, animais exóticos e animais de fazenda, incluindo mamíferos, roedores, e outros. Os animais mais preferidos incluem cavalos, cães, e gatos.

Embora possa ser possível administrar os sais de

presente invenção como químico puro, é possível apresentá-los como uma formulação farmacêutica. Conseqüentemente, a presente invenção apresenta uma formulação farmacêutica que abrange um sal de um composto das Fórmulas I a V, ou um sal, 5 éster, pró-droga ou solução farmaceuticamente aceitável, junto com um ou mais veículos farmacêuticos aceitáveis a partir delas e opcionalmente um ou mais ingredientes terapêuticos. O(s) veículo(s) devem ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da 10 formulação e não serem deletérios para o receptor. A formulação adequada é dependente da via de administração escolhida. Quaisquer técnicas, veículos bem conhecidos podem ser usados conforme for adequado e conforme o entendimento do estado da técnica; por exemplo, nas Remington's 15 Pharmaceutical Sciences. As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas de uma maneira conhecida, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, fabricação de drágeas, pulverização, emulsificação, encapsulamento, captura ou 20 compressão.

As formulações incluem aquelas adequadas para administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradermal, intramuscular, intravenosa, intra-articular, e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, 25 retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intra-ocular), embora a via mais adequada possa depender, por exemplo, da condição ou distúrbio do recipiente. As formulações podem ser convenientemente apresentadas em uma dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer dos 30 métodos bem conhecidos no estado da técnica farmacêutico. Todos os métodos incluem uma etapa que leva em consideração a associação de um sal da presente invenção ou um sal, éster, pró-droga, ou solvato dos mesmos ("ingrediente ativo")

farmaceuticamente aceitáveis, com um veículo que constitua um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas pela associação uniforme e intimamente do ingrediente ativo com os veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se necessário, moldando o produto em sua formulação desejada.

As formulações adequadas da presente invenção para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas como cápsulas, comprimidos, ou tabletes contendo cada um uma quantidade pré-determinada do ingrediente ativo; como pó ou grânulos; como uma solução ou suspensão em líquido aquoso ou em líquido não-aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo. O ingrediente ativo pode também ser apresentado como pílula, eletuário ou pasta.

As preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem tabletes, cápsulas duras feitas de gelatina, bem como cápsulas seladas feitas de gelatina e um plastificante, como glicerol ou sorbitol. Os tabletes podem ser feitos por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os tabletes comprimidos podem ser preparados pela compressão, em uma máquina adequada, do ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre como pó ou grânulos, opcionalmente misturados com aglutinantes, diluentes inertes, ou lubrificantes, agentes de superfície ativos ou dispersantes. Os tabletes moldados podem ser feitos pela moldagem, em uma máquina adequada, da mistura do sal em pó com um diluente líquido inerte. Os tabletes podem opcionalmente ser revestidos ou sulcados e podem ser formulados de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo. Todas as formulações para administração oral devem ser em dosagens adequadas para cada administração. As cápsulas duras podem conter os ingredientes ativos em uma

mistura com um enchimento como a lactose, aglutinantes como amidos, e/ou lubrificantes como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas flexíveis, os sais ativos podem ser dissolvidos ou
5 suspendidos em líquidos adequados, como óleos graxos, parafina líquida, ou polietilenoglicóis líquidos. Além disso, podem ser adicionados estabilizantes. Os núcleos das drágeas são fornecidos com os revestimentos adequados. Para essa finalidade, soluções concentradas de açúcar podem ser usadas,
10 as quais podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel carbopol, polietilenoglicol, e/ou dióxido de titânio, soluções verniz, e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos tabletes ou revestimento de drágeas
15 para identificação ou para caracterizar diferentes doses.

Os sais podem ser formulados para administração parenteral por injeção, por exemplo, injeção em bolo ou infusão contínua. As formulações por injeção podem ser apresentadas em forma de dose única, por exemplo, em ampolas
20 ou em recipientes multi-dose, com a adição de um conservante. As composições podem tomar a forma de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes multi-dose
25 ou unitários, por exemplo, ampolas e frascos lacrados, e podem ser armazenadas na forma de pó ou em estado liofilizado (freezed dried) que requer apenas a adição de um veículo líquido estéril, por exemplo, água salina ou estéril livre de pirogênio, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões
30 de injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós, grânulos ou tabletes estéreis do tipo previamente descrito.

Formulações para administração parenteral incluem soluções de injeção aquosas e não aquosas estéreis dos sais

ativos que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que produzem uma formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos como o óleo sésamo, ou ésteres de ácidos graxos sintéticos, como o etil oleato ou triglicerídeos, ou lipossomas. Suspensões de injeção aquosa podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como celulose carboximetila sódica, sorbitol, ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão pode conter estabilizantes ou agentes adequados que aumentam a solubilidade dos sais para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Além das formulações descritas anteriormente, os sais podem ser formulados também como uma preparação para depósito. Essas formulações de longa ação podem ser administradas pela implantação (por ex., subcutânea ou intramuscular) ou por injeção intramuscular. Portanto, por exemplo, os sais podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por ex., como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivativos moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

Para a administração oral ou sublingual, as composições podem tomar a forma de tabletes, pastilhas, comprimidos, ou gel formulado de maneira convencional. Tais composições podem abranger o ingrediente ativo em uma base com sabor como a sacarose e acácia ou tragacanto.

Os sais podem também ser formulados em composições retais como supositórios ou enemas de retenção, por ex., contendo bases de supositório convencionais como a manteiga de cacau, polietilenoglicol, ou outros glicerídeos.

Os sais da presente invenção podem ser administrados oralmente, ou seja, através da administração não sistêmica. Isto inclui a aplicação de um sal de um composto de qualquer uma das Fórmulas I a V externamente na epiderme ou na cavidade bucal e a instilação desse sal dentro do ouvido, olho e nariz, de modo que o sal não entra significativamente na corrente sanguínea. Em contraste, a administração sistêmica refere-se à administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

A formulações adequadas para a administração tópica incluem preparações semi-líquidas adequadas para penetração através da pele no lugar da inflamação, como linimentos, loções, cremes, ungüentos ou pastas, e gotas adequadas para a administração no olho, ouvido ou nariz. O ingrediente ativo pode abranger, para administração tópica, de 0,001% a 10% p/p, por exemplo de 1% a 2% por peso da formulação. Isso pode talvez conter tanto quanto 10% p/p, mas preferivelmente conterá menos de 5% p/p, mais preferivelmente de 0,1% a 1% p/p da formulação.

As loções de acordo com a presente invenção incluem aquelas adequadas para a aplicação na pele e olhos. Uma loção ocular pode conter uma solução aquosa estéril contendo opcionalmente um bactericida e pode ser preparada por métodos similares àqueles da preparação em gotas. As loções ou linimentos para aplicação na pele incluem um agente para acelerar a secagem e esfriamento da pele, como um álcool o acetona, e/ou um hidratante como o glicerol ou um óleo como o óleo de rícino ou óleo de amendoim.

Cremes, ungüentos ou pastas de acordo com a presente invenção são formulações semi-sólidas do ingrediente ativo para aplicação externa. Eles podem ser feitos pela mistura do ingrediente ativo na forma de pó ou finamente dividido, sozinho ou em solução ou suspensão em um fluido

aguoso ou não aguoso, com a ajuda de um maquinário adequado, com uma base gordurosa ou não gordurosa. A base pode conter hidrocarbonetos como a parafina dura, mole ou líquida, glicerol, cera de abelhas, um sabão metálico; uma mucilagem; um óleo de origem natural como óleo de amêndoa, milho, amendoim, rícino e oliva, lanolina ou seus derivados ou ácidos graxos como o ácido esteárico ou oléico juntos com um álcool como o propilenoglicol ou um macrogel. A formulação pode incorporar qualquer agente ativo de superfície adequado como um surfactante aniônico, catiônico ou não iônico como o éster de sorbitan ou um derivado de polioxietileno. Agentes de suspensão como gomas naturais, derivados de celulose ou materiais inorgânicos como sílicas silicáceas, e outros ingredientes como a lanolina, também podem ser incluídos.

As gotas de acordo com a presente invenção podem abranger soluções aquosas ou oleosas estéreis ou suspensões e podem ser preparadas pela dissolução do ingrediente ativo em uma solução aquosa adequada de um agente bactericida e/ou fungicida e/ou qualquer outro conservante adequado, e preferivelmente incluir um agente ativo da superfície. A solução resultante pode ser então clarificada por filtração, transferida para um recipiente adequado que é então vedado e esterilizado em autoclave, ou mantendo a uma temperatura de 98-100°C por meia hora. Alternativamente, a solução pode ser esterilizada por filtração e transferida para o recipiente por uma técnica asséptica. Exemplos de agentes bactericidas e fungicidas adequados para inclusão nas gotas são o nitrato ou acetato fenilmercúrico (0,002%), cloreto benzalcônico (0,01%) e acetato de clorhexedina (0,01%) . Solventes adequados para a preparação de uma solução oleosa incluem glicerol, álcool diluído e propilenoglicol.

As formulações para a administração tópica na boca, por exemplo, bucalmente ou sublingual, inclui pastilhas que

contêm o ingrediente ativo e uma base com sabor, como a sacarose e acácia ou tragacanto, e comprimidos que contêm o ingrediente ativo e uma base como a gelatina ou sacarose e acácia.

5 Para a administração por inalação, os sais de acordo com a invenção são convenientemente aplicados com um insuflador, dispositivos nebulizadores pressurizados ou outro meio conveniente para aplicar um spray aerosol. Os dispositivos pressurizados podem conter um propulsor adequado
10 como o dicloro difluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerosol pressurizado, a dosagem unitária pode ser determinada por uma válvula para aplicar a quantidade medida. Alternativamente, para a administração por
15 inalação ou insuflação, os sais de acordo com a invenção podem tomar a forma de uma composição de pó seco, por exemplo, uma mistura de pó com o sal e uma base de pó adequada como a lactose ou amido. A composição em pó pode ser apresentada em forma de dosagem unitária, em, por exemplo,
20 cápsulas, cartuchos, gelatina ou máscaras de blister dos quais o pó pode ser administrado com a ajuda de um inalador ou insuflador.

As formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas que contêm uma dose efetiva, conforme referida aqui
25 previamente, ou uma fração apropriada, do ingrediente ativo.

Deve ser entendido que além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações desta invenção podem incluir outros agentes convencionais do estado da técnica, respeitando o tipo da formulação em questão, por
30 exemplo, aquelas adequadas para administração oral podem incluir agentes flavorizantes.

Os sais da invenção podem ser administrados oralmente ou via injeção em uma dose de 0,1 a 500 mg/kg por

dia. A variação da dose para humanos adultos é geralmente de 5 mg a 2 g/dia. Os tabletes ou outras formas de apresentação fornecidas em unidades discretas podem conter convenientemente uma quantidade de sal da invenção, que é
5 eficaz em tal dosagem ou como múltiplo da mesma, por exemplo, unidades contendo 5 mg a 500 mg, geralmente em torno de 10 mg a 200 mg.

A quantidade do ingrediente ativo pode ser combinada com os materiais excipientes para produzir uma dose
10 simples que irá variar dependendo do hospedeiro tratado e do modo específico da administração.

Os sais da invenção exposta podem ser administrados de vários modos, por exemplo, oralmente, topicamente, ou por injeção, a quantidade precisa a ser administrada a um
15 paciente será de responsabilidade do médico. O nível de dose específico para qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de fatores que incluem a atividade do sal específico empregado, a idade, o peso corporal, a saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de
20 administração, taxa de excreção, combinação de fármaco, distúrbio específico que está sendo tratado, e severidade da indicação ou condição em tratamento. Também a via de administração pode variar dependendo da condição e sua severidade.

25 Em certas situações, pode ser apropriado administrar no mínimo um dos sais escritos aqui em combinação com outro agente terapêutico. Apenas como exemplo, se um dos efeitos colaterais experimentados por um paciente que esteja recebendo um dos sais aqui é a hipertensão, então pode ser
30 apropriado administrar um agente anti-hipertensivo em combinação com o agente terapêutico inicial. Ou, apenas como exemplo, a efetividade terapêutica de um dos sais descritos aqui pode ser aumentada com a administração de um adjuvante

(i.e., o adjuvante em si pode ter apenas um benefício terapêutico mínimo, mas em combinação com outro agente terapêutico, o benefício terapêutico geral para o paciente é aumentado). Ou, apenas como exemplo, o benefício
5 experimentado por um paciente pode ser aumentado pela administração de um dos sais descritos aqui com outro agente terapêutico (que também inclui um regime terapêutico) que também tem um benefício terapêutico. Apenas como exemplo, em um tratamento de diabetes envolvendo a administração de um
10 dos sais descritos aqui, o aumento do benefício terapêutico pode resultar da administração de um outro agente terapêutico para diabetes ao paciente. Em todo caso, independente da doença, distúrbio ou condição que está sendo tratado, o benefício geral experimentado pelo paciente pode simplesmente
15 ser aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode experimentar um benefício sinérgico.

Exemplos específicos e não limitantes das terapias de combinação possíveis incluem o uso dos sais da invenção com: a) corticosteróides incluindo o dipropionato de
20 betametasona (ampliado e não ampliado), valerato de betametasona, propionato e clobetasol, diacetato de diflorasona, propionato de halobetasol, amcinonida, dexosimetasona, acetononida de fluocinolona, fluocinonida, halocinonida, pivalato de clocortalona, dexosimetasona, e
25 flurandrenalida; b) medicamentos antiinflamatórios não-esteróides, incluindo diclofenaco, cetoprofeno, e piroxicam; c) relaxantes musculares e suas combinações com outros agentes, incluindo ciclobenzaprina, baclofeno, ciclobenzaprina/lidocaína, baclofeno/ciclobenzaprina, e
30 ciclobenzaprina/lidocaína/cetoprofeno; d) anestésicos e suas combinações com outros agentes, incluindo lidocaína, lidocaína/deoxi-D-glicose (um antiviral), prilocaína, e Creme EMLA [Mistura Eutética de Anestésicos Locais (2,5% de

lidocaína e 2,5% de prilocaína; uma emulsão em que a fase oleosa é uma mistura eutética de lidocaína e prilocaína em uma taxa de 1:1 em peso. Essa mistura eutética tem um ponto de fusão abaixo da temperatura ambiente e, portanto, ambos os

5 anestésicos locais existem como um óleo líquido em vez de como cristais)]; e) expectorantes e suas combinações com outros agentes, incluindo a guaifenesina e guaifenesina/cetoprofeno/ciclobenzaprina; f) antidepressivos incluindo os antidepressivos tricíclicos (por ex.,

10 amitriptilina, doxepina, desipramina, imipramina, amoxapina, clomipramina, nortriptilina, e protriptilina), inibidores seletivos da recaptação da serotonina/norepinefrina (por ex., duloxetine e mirtazapina), e inibidores seletivos da recaptação da norepinefrina (por ex., nisoxetine,

15 maprotilina, e reboxetina), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (por ex., fluoxetine e fluvoxamina); g) anticonvulsivos e suas combinações, incluindo gabapentina, carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, carbamezipina, zonisamida, mexiletina,

20 gabapentina/clonidina, gabapentin/carbamazepina, e carbamazepina/ciclobenzaprina; h) antihipertensivos incluindo clonidina; i) opióides incluindo loperamida, tramadol, morfina, fentanila, oxicodona, levorfanol, e butorfanol; j) anti-irritantes tópicos incluindo mentol, óleo de gaultéria,

25 cânfora, óleo de eucalipto e óleo de turpentina; k) canabinóides tópicos incluindo ligantes CB1/CB2 seletivos e não seletivos; e outros agentes, como a capsaicina.

Em todo caso, os agentes terapêuticos múltiplos (no mínimo um dos quais é um sal do composto de qualquer uma das

30 Fórmulas I a V, descritas aqui) podem ser administrados em qualquer ordem ou mesmo simultaneamente. Quando administrados simultaneamente, os agentes terapêuticos múltiplos podem ser apresentados em uma forma única, unificada, ou em formas

múltiplas (como exemplo apenas, seja como uma pílula simples ou como duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos pode ser dado em múltiplas doses, ou ambos podem ser administrados em múltiplas doses. Se não for simultâneo, o
 5 tempo entre as doses múltiplas pode ter qualquer duração de tempo, variando de poucos minutos a quatro semanas.

Conforme usado na especificação presente os seguintes termos têm os significados indicados:

O termo "acila", conforme usado aqui, sozinho ou em
 10 combinação, se refere a uma carbonila ligada a uma alquenila, alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterociclo, ou qualquer outro anel onde o átomo ligado à carbonila é o carbono. Um grupo "acetila" se refere a um grupo $-C(O)CH_3$. Exemplos de grupos acila incluem radicais formila, alcanóila
 15 e aroíla.

O termo "acilamino" abrange um radical amino substituído com um grupo acila. Um exemplo de radical "acilamino" é o acetilamino ($CH_3C(O)NH-$).

O termo "alquenila", conforme usado aqui, sozinho
 20 ou em combinação, se refere um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada que tenha uma ou mais duplas ligações e contenha de 2 a 20, preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono. O alquenileno se refere a um sistema de dupla ligação carbono-carbono ligado a duas ou mais posições
 25 tal como o etenileno $[(-CH=CH-), -C::C-]$. Exemplos de radicais alquenila incluem a etenila, propenila, 2-metilpropenila, 1,4-butadienila e assim por diante.

O termo "alcóxi", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um éter radical alquila, no qual o
 30 termo alquila é definido abaixo. Exemplos de radicais alquila éter incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, tert-butóxi, e assim por diante.

O termo "alcoxialcóxi", conforme usado aqui,

sozinho ou em combinação, se refere a um ou mais grupos alcóxi ligados à parte molecular de origem através de outro grupo alcóxi. Exemplos incluem etoxietóxi, metoxipropoxietóxi, etoxipentoxietoxietóxi, e assim por
5 diante.

O termo "alcoxialquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alcóxi ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquila. O termo "alcoxialquila" também abrange grupos alcoxialquila que
10 tenham um ou mais grupos alcóxi ligados ao grupo alquila, ou seja, para formar grupos monoalcoxialquila e dialcoxialquila.

O termo "alcoxycarbonila" conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alcóxi ligado a um anel molecular de origem através de um grupo carbonila.
15 Exemplos de grupos "alcoxycarbonila" incluem metoxycarbonila, etoxycarbonila, propoxycarbonila, butoxycarbonila, e hexiloxycarbonila.

O termo "alcoxycarbonilalquila" abrange radicais que têm "alcoxycarbonila", conforme definido acima substituído por um radical alquila. Os radicais alcoxycarbonilalquila preferidos são "alcoxycarbonilalquila inferior" que têm radicais alcoxycarbonila inferiores conforme definido acima, ligado a uma quantidade de um a seis átomos de carbono. Exemplos desses radicais
20 alcoxycarbonilalquila incluem o metoxycarbonilametila.

O termo "alquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um radical alquila de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 20 (inclusive), preferivelmente de 1 a 10, de mais preferivelmente de 1 a 6 átomos de
30 carbono. Os grupos alquila podem ser opcionalmente substituídos conforme definido aqui. Exemplos de radicais alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, tert-butila, pentila, iso-

amila, hexila, octila, noila e assim por diante. O termo "alquilenos", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alifático saturado derivado de uma cadeia de hidrocarboneto, reta ou ramificada, ligada em duas ou mais posições, como o metileno ($-\text{CH}_2-$).

O termo "alquilamino", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo amino ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquila.

O termo "alquilaminocarbonila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alquilamino ligado à parte molecular de origem através de um grupo carbonila. Exemplos de tais radicais incluem o N-metilaminocarbonila e N,N-dimetilcarbonila.

O termo "alquilcarbonila" e "alcanoila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alquila ligado à parte molecular de origem através de um carbonila. Exemplos de tais grupos incluem metilcarbonila e etilcarbonila.

O termo "alquilideno", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alquênico no qual um átomo de carbono da dupla ligação carbono-carbono pertence ao anel no qual o grupo alquênico está ligado.

O termo "alquilsulfinila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alquila ligado à parte molecular de origem através de um grupo sulfinila. Exemplos de grupos alquilsulfinila incluem metilsulfinila, etilsulfinila, butilsulfinila e hexilsulfinila.

O termo "alquilsulfonila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alquila ligado à parte molecular de origem através de um grupo sulfonila. Exemplos de grupos alquilsulfonila incluem metanosulfonila, etanosulfonila, tert-butanossulfonila, e assim por diante.

O termo "alquiltio", conforme usado aqui, sozinho

ou em combinação, se refere a um radical tioéter alquila (R-S-) no qual o termo alquila é definido acima. Exemplos de radicais alquil tioéter incluem metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, etoxietiltio, metoxipropoxietiltio, etoxipentoxietoxietiltio e assim por diante.

O termo "alquiltioalquila" abrange os radicais alquiltio ligado a um radical alquila. Radicais alquiltioalquila incluem radicais "alquiltioalquila inferior" que têm um radical alquila com um a seis átomos de carbono e um radical alquiltio conforme descrito acima. Exemplos de tais radicais incluem metiltiometila.

O termo "alquinila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada que tem uma ou mais ligações triplas e contém de 2 a 20, preferivelmente de 2 a 6, mais preferivelmente de 2 a 4, átomos de carbono. O "alquinileno" se refere a uma ligação tripla carbono-carbono em duas posições tal como o etinileno ($-C:::C-$, $-C\equiv C-$). Exemplos de radicais alquinila incluem etinila, propinila, hidroxipropinila, butin-1-ila, butin-2-ila, pentin-1-ila, pentin-2-ila, 4-metoxipentin-2-ila, 3-metilbutin-1-ila, hexin-2-ila, hexin-3-ila, 3,3 dimetilbutin-1-ila, e assim por diante.

O termo "amido", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo amino conforme descrito abaixo, ligado à parte molecular de origem através de um grupo carbonila. O termo "C-amido", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo $-C(=O)-NR_2$ com R conforme definido aqui. O termo "N-amido", usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo $RC(=O)NH-$, com R conforme definido aqui.

O termo "amino", conforme usado aqui, sozinho ou em

combinação, se refere a $-NRR'$, no qual R e R' são selecionados independentemente de um grupo que consiste de hidrogênio, alquênil, alcóxi, alcóxialquila, alcóxicarbonila, alquila, alquilcarbonila, aril, arilalquênil, arilalquila, 5 cicloalquila, haloalquilacabornila, heteroarila, heteroarilalquênil, heteroarilalquila, heterociclo, heterocicloalquênil, e heterocicloalquila, no qual a arila, a parte arila da arilalquênil, arilalquila, heteroalquila, a parte heteroarila da heteroarilalquênil, e ou 10 heterocicloalquênil, o heterociclo e a parte heterociclo da heterocicloalquênil e a heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídos com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes selecionados independentemente de um grupo que consiste de alquênil, alcóxi, alcóxialquila, 15 alquila, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidróxi, hidroxo-alquila, nitro, e oxo.

O termo "aminoalquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo amino ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquila. 20 Exemplos incluem aminometila, aminoetila e aminobutila. O termo "alquilamino" denota grupos amino que foram substituídos com um ou dois radicais alquila. Grupos alquilamino adequados podem ser mono- ou dialquilados, formando grupos como por exemplo, N-metilamino, N-etilamino, 25 N,N-dimetilamino, e assim por diante.

Os termos "aminocarbonila" e "carbomoila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se referem a um grupo amino substituído por carbonila. No qual o grupo amino pode ser um grupo amino primário ou secundário contendo 30 substituintes selecionados de radicais alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, e assim por diante.

O termo "aminocarbonilalquila", conforme usado

aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um radical aminocarbonila ligado a um radical alquila, como descrito acima. Um exemplo de tais radicais é a aminocarbonilametila. O termo "amidino" denota uma radical $-C(NH)NH_2$. O termo

5 "cianoamidino" denota um radical $-C(N-CN)NH_2$.

O termo "aralquenila" ou arilalquenila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquenila.

10 O termo "aralcóxi" ou arilalcóxi", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à parte molecular de origem através de um grupo alcóxi.

O termo "aralquila" ou "arilalquila", conforme

15 usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquila.

O termo "aralquilamino" ou arilalquilamino", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um

20 grupo arilalquila ligado à parte molecular de origem através de um átomo de nitrogênio, no qual o átomo de nitrogênio é substituído por um átomo de hidrogênio.

O termo "aralquilideno" ou "arilalquilideno", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um

25 grupo arila ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquilideno.

O termo "aralquiltio" ou "arilalquiltio", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arilalquil ligado à parte molecular de origem através de um

30 átomo sulfúrico.

O termo "aralquinila" ou "arilalquinila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à parte molecular de origem através de um grupo

alquinila.

O termo "aralcoxicarbonila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um radical da fórmula aralquila-O-C(O)- no qual o termo "aralquila", tem o significado dado acima. Exemplos de um radical aralcoxicarbonila são a benziloxycarbonila (Z ou Cbz) e o 4-metoxifenilmetoxycarbonila (MOS).

O termo "aralcanoila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um radical acila derivado de uma arila substituída por um ácido alcanocarboxílico como benzoila, fenilactila, 3-fenilpropionila (hidrocinamoila), 4-fenilbutirila, (2-naftil)acetila, 4-clorohidrocinamoila, 4-aminohidrocinamoila, 4-metoxihidrocinamoila, e assim por diante. O termo "aroila" se refere a um radical acila derivado de um ácido arilcarboxílico, "arila" tem o significado dado abaixo. Exemplos de tais radicais aroila incluem benzoilas e naftoilas substituídas e não-substituídas como benzoila, 4-clorobenzoila, 4-carboxibenzoila, 4(benziloxycarbonil)benzoila, 1-naftoila, 2-naftoila, 6-carboxi-2-naftoila, 6-(benziloxycarbonil)2-naftoila, 3-benziloxi-2-naftoila, 3-hidroxi-2-naftoila, 3-(benziloxiformamido)2-naftoila, e assim por diante.

O termo "arila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um sistema aromático carboxílico contendo um, dois ou três anéis os quais podem ser ligados juntos de modo pendente ou podem ser fundidos. O termo "arila" abrange radicais aromáticos como a benzila, fenila, naftila, antracenila, fenantrila, indanila, indenila, anulenila, azulenila, tetrahidronaftila, e bifenila.

O termo "arilamino" conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à parte molecular de origem através de um grupo amino, como o metilamino, N-fenilamino, e assim por diante.

Os termos "arilcarbonila" e "aroila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à parte molecular de origem através de um grupo carbonila.

5 O termo "ariloxi", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à parte molecular de origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "arilsulfonila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à
10 parte molecular de origem através de um átomo de um grupo sulfonila.

O termo "ariltio", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à parte molecular de origem através de um átomo de enxofre.

15 O termo "carbóxi" ou "carboxila", se usado sozinho ou com outros termos, como "carboxialquila", denota $\text{-CO}_2\text{H}$.

Os termos "benzo" e "benz", conforme usados aqui, sozinhos ou em combinação, se referem ao radical divalente $\text{C}_6\text{H}_4=$ derivado do benzeno. Exemplos incluem o benzotiofeno e
20 benzimidazol.

O termo "O-carbamila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo -OC(O)NR , com R conforme definido aqui.

O termo "N-carbamila", conforme usado aqui, sozinho
25 ou em combinação, se refere a um grupo ROC(O)NH- , com R conforme definido aqui.

O termo "carbonila", conforme usado aqui, quando sozinho inclui formila [-C(O)H] e em combinação é um grupo -C(O)- .

30 O termo "carbóxi", conforme usado aqui, se refere ao grupo -C(O)OH ou o ânion "carboxilato" correspondente, tal como é em um sal ácido carboxílico. Um grupo "O-carbóxi" se refere ao grupo RC(O)O- , no qual R é definido aqui. Um grupo

"C-carbóxi" se refere ao grupo $-C(O)OR-$, no qual R é definido aqui.

O termo "ciano", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo $-CN$.

5 O termo "cicloalquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um radical alquila monocíclico, bicíclico, tricíclico, saturado ou parcialmente saturado, no qual cada porção cíclica contém de 3 a 12, preferivelmente cinco a sete, membros de átomos de carbono do
10 anel e o qual pode opcionalmente ser um sistema anel benzo fundido que é opcionalmente substituído conforme definido aqui. Exemplos de tais radicais cicloalquila incluem ciclo propila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, octahidronaftila, 2,3-diidro-1H-indenil,
15 adamantila, e assim por diante. "Bicíclico" e "tricíclico", usados aqui pretendem incluir ambos os sistemas de anéis fundidos, como dcahidronaftaleno, octahidronaftaleno bem como tipos multicíclicos (multicentrados) saturados ou parcialmente insaturados. O último tipo de isômero é
20 exemplificado em geral por biciclo[2,2,2]octano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[1,1,1]pentano, cânfora e biciclo[3,2,1]octano. O termo "cicloalcano" abrange radicais que têm de três a dez átomos de carbono, como o ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila.

25 O termo "éster", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo carbonila que forma uma ponte entre duas partes ligadas em átomos de carbono.

 O termo "éter", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo oxi que forma uma ponte entre
30 duas partes ligadas em átomos de carbono.

 O termo "halo", ou "halogênio", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "haloalcóxi", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo ligado à parte molecular de origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "haloalquila", conforme usado aqui, sozinho
 5 ou em combinação, se refere ao radical alquila que tem o significado definido acima, no qual um ou mais hidrogênios são substituídos por um halogênio. Abrange especificamente os radicais monohaloalquila, dihaloalquila, e polihaloalquila. Um radical monohaloalquila, por exemplo, pode ser um átomo de
 10 iodo, bromo, cloro ou flúor dentro de um radical. Dihalo e polihaloalquila podem ter dois ou mais dos mesmos átomos halo, ou uma combinação de diferentes radicais halo. Exemplos de haloalquila incluem fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila,
 15 pentafluorometila, heptafluoropropila, difluoroclorometila, diclorofluorometila, difluoroetila, difluoropropila, dicloroetila, e dicloropropila. O "haloalquilenos" se refere a um grupo halohidrocarbila ligado em duas ou mais posições. Exemplos incluem o fluorometileno (-CFH-), difluorometileno
 20 (-CF₂), clorometileno (-CHCl-) e assim por diante. Exemplos de tais radicais haloalquila incluem clorometila, 1-bromoetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 1,1,1-fluoroetila, perfluorodecila, e assim por diante.

O termo "heteroalquila" conforme usado aqui,
 25 sozinho ou em combinação, se refere ao radical hidrocarboneto cíclico ou de cadeia reta ou ramificada estável, ou combinações desses, totalmente saturados ou contendo de 1 a 3 graus de insaturação, consistindo de um número declarado de átomos de carbono e de um a três heteroátomos selecionados de
 30 um grupo que consiste de O, N, e S, e no quais os átomos nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e o heteroátomo nitrogênio pode opcionalmente ser quaternizado. O(s) heteroátomo(s) O, N e S podem ser colocados em qualquer

posição interior de grupo da heteroalquila. Até dois heteroátomos podem ser consecutivos, como por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

O termo "heteroarila", conforme usado aqui, sozinho
 5 ou em combinação, se refere aos anéis heterocíclicos insaturados de 3 a 7 membros, preferivelmente de 5 a 7 membros, nos quais no mínimo um átomo é selecionado do grupo que consiste de O, S e N. Grupos heteroarila são exemplificados por: grupos heteromonocíclicos insaturados de
 10 3 a 7 membros que contêm 1 a 4 átomos de nitrogênio, por exemplo, pirrolila, pirrolinila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, triazolila [por ex. 4H-1,2,4-triazolila, 1H-1,2,3-triazolila, 2H,1,2,3-triazolila, etc.] tetrazolila, [por ex. 1H-tetrazolila, 2H-tetrazolila,
 15 etc.] etc.; grupos heterocíclicos condensados insaturados contendo 1 a 5 átomos de nitrogênio, por exemplo, indolila, isoindolila, indolizininila, benzimidazolila, quinolila, isoquinolila, indazolila, benzotriazolila, tetrazolopiridazinila [por ex., tetrazolo[1,5-b]piridazinila,
 20 etc.], etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 membros contendo um átomo de oxigênio, por exemplo, piranila, furila, etc, grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 membros contendo um átomo de enxofre, por exemplo, tienila, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 membros
 25 contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila [por exemplo, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, etc] etc.; grupos heterocíclicos condensados insaturados contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3
 30 átomos de nitrogênio [por exemplo, benzoxazolila, benzoxadiazolila, etc]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 membros, contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, tiazolila, tiadiazolila

[por ex., 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, etc.] e isotiadiazolila; grupos heterocíclicos condensados insaturados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio [por ex. benzotiazolila, benzotiadiazolila, etc.] e assim por diante. O termo também abrange radicais onde os radicais heterocíclicos são fundidos com os radicais arila. Exemplos de tais radicais bicíclicos fundidos incluem benzofurila, benzotienila, e assim por diante.

10 O termo "heteroaralquenila" ou "heteroarilalquenila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo heteroarila ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquenila.

15 O termo "heteroaralcóxi" ou "heteroarilalcóxi", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo heteroarila ligado à parte molecular de origem através de um grupo alcóxi.

20 O termo "heteroalquila" ou "heteroarilalquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo heteroarila ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquila.

25 O termo "heteroaralquilideno" ou "heteroarilalquilideno", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo heteroarila ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquilideno.

O termo "heteroarilóxi", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo heteroarila ligado à parte molecular de origem através de um átomo de oxigênio.

30 O termo "heteroarilsulfonila" conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo heteroarila ligado à parte molecular de origem através de um grupo sulfonila.

Os termos "heterocicloalquila", e intercambiavelmente, "heterociclo", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um radical heterocíclico saturado, parcialmente insaturado, ou completamente insaturado monocíclico, bicíclico, ou tricíclico, que contém no mínimo um, preferivelmente 1 a 4, e mais preferivelmente 1 a 2 heteroátomos como membros do anel, no qual cada heteroátomo citado pode ser selecionado independentemente de um grupo que consiste de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, e no qual há preferivelmente 3 a 8 membros do anel em cada anel, mais preferivelmente 3 a 7 membros do anel em cada anel, e mais preferivelmente 5 a 6 membros do anel em cada anel. "Heterocicloalquila" e "heterociclo" pretendem incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos ou membros de anel de nitrogênio terciários, e sistemas de anel carbocíclico fundidos e benzo fundidos; adicionalmente, ambos os termos também incluem sistemas nos quais um anel heterociclo é fundido com um grupo arila, conforme definido aqui, ou um a grupo heterociclo adicional. Grupos heterociclos da invenção são exemplificados por aziridinila, azetidinila, 1,3-benzodioxolila, dihidroisoindolila, dihidroisoquinolinila, dihidrocinolinila, dihidrobenzodioxinila, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinila, benzotiazolila, dihidroindolila, dihidropiridinila, 1,3-dioxanila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxolanila, isoindolinila, morfolinila, piperazinila, pirrolidinila, tetrahidropiridinila, piperidinila, tiomorfolinila, e assim por diante. Os grupos heterociclos podem ser opcionalmente substituídos a não ser que seja especificamente proibido.

O termo "heterocicloalquenila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo heterociclo ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquenila.

O termo "heterocicloalcóxi", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo heterociclo ligado à parte molecular de origem através de um átomo de oxigênio.

5 O termo "heterocicloalquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao radical alquila, conforme definido acima, no qual no mínimo um átomo de hidrogênio é substituído por um radical heterociclo conforme definido acima, tal como o pirrolidinilmetila, 10 tetrahidrotienilmetila, piridilmetila e assim por diante.

O termo "heterocicloalquilideno", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo heterociclo ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquilideno.

15 O termo "hidrazinila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a dois grupos amino juntados por uma ligação simples, i.e., -N-N-.

O termo "hidróxi", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a -OH.

20 O termo "hidroxialquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alquila linear ou ramificado que tem de um a cerca de dez átomos de carbono que podem ser substituídos por um ou mais radicais hidroxila. Exemplos de tais radicais incluem hidroximetila, 25 hidroxietila, hidroxipropila, hidroxibutila e hidroxihexila.

O termo "hidroxialquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo hidróxi ligado à parte molecular de origem através de um grupo alquila.

30 O termo "imino", como usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a =N-.

O termo "iminohidróxi", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a =N(OH) e =N-O-.

O termo "isocianato" se refere a um grupo -NCO.

O termo "isotiocianato" se refere a um grupo -NCS.

A frase "cadeia linear de átomos" se refere a cadeia mais longa de átomos independentemente selecionados de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre.

5 O termo "inferior", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, significa que contém de 1 a 6, inclusive, átomos de carbono.

O termo "mercaptoalquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo R'SR- no qual
10 R e R' são definidos aqui.

O termo "mercaptomercaptila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo RSR'S-, no qual R é definido aqui.

O termo "mercaptila", conforme usado aqui, sozinho
15 ou em combinação, se refere a um grupo RS-, no qual R é definido aqui.

O termo "nulo" se refere a um único par de elétrons.

O termo "nitro", conforme usado aqui, sozinho ou em
20 combinação, se refere a -NO₂.

Os termos "oxi" ou "oxa", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a -O-.

O termo "oxo", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a =O.

25 O termo "perhaloalcóxi" se refere a um grupo alcóxi no qual todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos halogênios.

O termo "perhaloalquila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo alquila no
30 qual todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos halogênios.

O termo "oxo", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um oxigênio com dupla ligação.

Os termos "sulfonato", "ácido sulfônico" e "sulfônico", conforme usados aqui, sozinhos ou em combinação, se referem ao grupo $\text{-SO}_3\text{H}$ e seu ânion conforme o ácido sulfônico é usado na formação do sal.

5 O termo "sulfanila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a -S e -S- .

O termo "sulfinila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a -S(O)- .

10 O termo "sulfonila", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a $\text{-SO}_2\text{-}$.

O termo "N-sulfonamido" se refere a um grupo $\text{-RS(=O)}_2\text{NH-}$ com R conforme definido aqui.

O termo "S-sulfonamido" se refere a um grupo $\text{-S(=O)}_2\text{NR}_2\text{-}$ com R conforme definido aqui.

15 Os termos "tia" e "tio", conforme usados aqui, sozinhos ou em combinação, se referem ao grupo a um grupo -S- ou um éter no qual o oxigênio é substituído por um enxofre. Os derivados oxidados do grupo tio, denominados sulfinila e sulfonila, são incluídos na definição de tia e tio.

20 O termo "tioéter", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo tio formando ponte com duas partes ligadas a átomos de carbono.

O termo "tiol", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere ao grupo -SH .

25 O termo "tiocarbonila", conforme usado aqui, quando sozinho inclui o tioformila -C(S)H e em combinação é um grupo -C(S)- .

O termo "N-tiocarbamila" se refere a um grupo ROC(S)NH- , com R conforme definido aqui.

30 O termo "O-tiocarbamila" se refere a um grupo -OC(S)NR , com R conforme definido aqui.

O termo "tiocianato" se refere a um grupo -CNS .

O termo "trihalometanosulfonamido" se refere a um

grupo $X_3CS(O)_2NR$ no qual X é um halogênio e R conforme definido aqui.

O termo "trihalometanosulfonila" se refere a um grupo $X_3CS(O)_2-$ no qual X é um halogênio.

5 O termo "trihalometóxi" se refere a um grupo X_3CO- no qual X é um halogênio.

O termo "silila trisubstituída", conforme usado aqui, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo silicone substituído em suas três valências livres por grupos conforme listado aqui sob a definição de amino substituído. Os exemplos incluem trimetilsilila, tert-butildimetilsilila, trifenilsilila, e assim por diante.

Os centros assimétricos existem nos sais da presente invenção. Esses centros são designados pelos
15 símbolos "R" ou "S", dependendo da configuração dos substituintes em torno do átomo de carbono quiral. Deve ser entendido que a invenção abrange todas as formas isoméricas estereoquímicas, incluindo formas diastereoméricas, enantioméricas, e epiméricas, ou misturas delas. Os
20 estereoisômeros individuais dos compostos podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais iniciais disponíveis comercialmente, os quais contêm centros quirais ou por preparação de misturas de produtos enantioméricos seguidos por separação, como a conversão em uma mistura de
25 diastereômeros seguida por separação ou recristalização, técnicas cromatográficas, separação direta de enantiômeros sobre colunas cromatográficas quirais, ou qualquer outro método apropriado, conhecido do estado da técnica. Os compostos de partida em estereoquímica são disponíveis
30 comercialmente ou podem ser feitos e resolvidos por técnicas conhecidas do estado da técnica. Adicionalmente, os sais da presente invenção podem existir como isômeros geométricos. A presente invenção inclui todos os isômeros cis, trans, sin,

anti, entgegen (E) e zuzammen (Z) bem como as mistura apropriadas deles. Adicionalmente, os sais podem existir como tautômeros; todos os isômeros tautoméricos são fornecidos por esta invenção. Adicionalmente, os sais da presente invenção
 5 podem existir em formas solúveis ou insolúveis com os solventes farmacêuticamente aceitáveis como água, etanol, e assim por diante. Em geral, as formas solúveis são consideradas equivalentes às formas insolúveis para fins da presente invenção.

10 O termo "opcionalmente substituído" significa que o grupo antecedente pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, os substituintes de um grupo "opcionalmente substituído" podem incluir, sem limitação, um ou mais substituintes selecionados independentemente dos
 15 seguintes grupos ou subconjuntos designados deles, sozinhos ou em combinação: alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcanóila inferior, heteroalquila inferior, heterocicloalquila inferior, haloalquila inferior, haloalquenila inferior, haloalquinila inferior, perhaloalquila inferior, perhaloalcóxi inferior, cicloalquila inferior, fenila, arila, arilóxi, alcóxi inferior, haloalcóxi inferior, oxo, acilóxi inferior, carbonila, carboxila, alquilcarbonila inferior, carboxiêster, carboxamido inferior, ciano, hidrogênio, halogênio, hidroxí, amino, alquilamino
 20 inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, ariltio, alquilsulfinila inferior, alquilsufonila inferior, arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, sulfonato, ácido sulfônico, silila trissubstituída, N_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , $C(O)NH_2$, piridinila, tiofeno,
 25 furanila, carbamato inferior, e uréia inferior. Dois substituintes podem ser juntados para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico fundido e cinco, seis ou sete membros consistindo de zero a três heteroátomos, por exemplo,

formando metilenodioxi ou etilenodioxi. Um grupo
opcionalmente substituído pode ser insubstituído (por ex.
CH₂CH₃), completamente substituído (por ex. -CF₂CF₃),
monosubstituído (por ex. CH₂CH₂F), ou substituído em um nível
5 entre o completamente substituído e o monosubstituído (por
ex. CH₂CF₃). Quando os substituintes são repetidos sem
qualificação para a substituição, ambas as formas
substituídas e insubstituídas são abrangidas. Quando o
substituinte é qualificado com "substituído", a forma
10 substituída é especificamente pretendida.

O termo R ou R', que aparecem sozinhos e sem um
número de designação, a menos que seja definido de outro
modo, se refere a um anel opcionalmente substituído
selecionado do grupo que consiste de alquila, cilcoalquila,
15 heteroalquila, arila, heteroarila, e heterocicloalquila.
Esses grupos R e R' devem ser entendidos como sendo
opcionalmente substituídos conforme definido aqui. Se um
grupo R tem um número de designação ou não, cada grupo R,
incluindo R, R' e Rⁿ, onde n=(1,2,3...,n), cada substituinte,
20 e cada termo deve ser entendido com sendo independente de
cada outro, em termos de seleção de um grupo. Qualquer
variável, substituinte, ou termo (por ex. arila, heterociclo,
R, etc.) devem ocorrer mais de uma vez em uma fórmula ou
estrutura genérica, sua definição em cada ocorrência é
25 independente da definição de cada outra ocorrência.

O termo "ligação" se refere a uma ligação covalente
entre dois átomos, ou duas partes quando os átomos juntados
pela ligação são considerados parte de uma subestrutura
maior. Uma ligação pode ser simples, dupla, ou tripla, a
30 menos que seja especificada de outra forma.

Os termos "polimorfos" ou "formas polimórficas" e
os termos relacionados aqui se referem a formas de cristal da
mesma molécula, e polimorfos diferentes podem ter diferentes

propriedades físicas, como por exemplo, temperaturas de fusão, calores de fusão, solubilidades, taxas de dissolução e/ou espectros vibracionais como resultado do arranjo ou conformação das moléculas na estrutura cristalina. As

5 diferenças nas propriedades físicas exibidas pelos polimorfos afetam os parâmetros farmacêuticos, como estabilidade de armazenamento, compressibilidade e densidade (importante na formulação e fabricação do produto), e taxas de dissolução (um fator importante na biodisponibilidade). Diferenças na

10 estabilidade podem resultar de mudanças na reatividade química (por ex. oxidação diferencial, como aquela forma de dosagem que descolore mais rapidamente quando composta de um polimorfo do que quando composta por outro polimorfo) ou mudanças mecânicas (por ex., desintegração do tablete no

15 armazenamento à medida que um polimorfo cineticamente favorecido se converte num polimorfo termodinamicamente mais estável) ou ambos (por ex. tabletes de um polimorfo são mais susceptíveis de quebrar em alta umidade). Como resultado de diferenças na solubilidade/dissolução, em casos extremos,

20 algumas transições polimórficas podem resultar em falta de potência, ou no outro extremo, toxicidade. Além disso, as propriedades físicas do cristal podem ser importantes no processamento, por exemplo, um polimorfo poderia ser mais provável de formar soluções ou poderia ser mais difícil de

25 filtrar e lavar para ficar livre de impurezas (i.e, a forma da partícula e a distribuição de tamanho poderiam ser diferentes entre os polimorfos).

Os polimorfos de uma molécula podem ser obtidos por vários métodos conhecidos do estado da técnica. Tais métodos

30 incluem, mas não estão limitados a, recristalização de fundição, resfriamento de fundição, recristalização de solvente, dessolvatação, evaporação rápida, resfriamento rápido, resfriamento lento, difusão de vapor e sublimação.

As técnicas para caracterização de polimorfos incluem, mas não estão limitadas a, calorimetria de escaneamento diferencial (DSC), difratometria de pó por raio-X (XRPD), difratometria de cristal único por raio-X, 5 espectrometria vibracional, por ex., espectrometria IR e Raman, NMR de condição sólido, microscopia ótica de estágio quente, microscopia eletrônica de varredura (SEM), cristalografia de elétron e análise quantitativa, análise de tamanho de partícula (PSA), análise de área de superfície, 10 estudos de solubilidade e estudos de dissolução.

O termo "solvato", conforme usado aqui, se refere a uma forma de cristal de uma substância que contém solvente. O termo "hidrato" se refere a um solvato no qual o solvente é água.

15 O termo "solvato dessolvatado", conforme usado aqui, se refere a uma forma de cristal de uma substância que pode somente ser feita pela remoção do solvente de um solvato.

20 O termo "forma amorfa", conforme usado aqui, se refere a uma forma não cristalina de uma substância.

O termo "solubilidade" geralmente pretende ser sinônimo do termo "solubilidade aquosa", e se refere à capacidade, e o grau de capacidade, de um composto se dissolver em água ou em um solvente aquoso ou tampão, como 25 poderia ser encontrado em condições fisiológicas. A solubilidade aquosa é em si, uma medida quantitativa útil, mas tem a utilidade adicional como correlata indicadora, com algumas limitações que ficarão claras para um técnico no assunto, de biodisponibilidade oral. Na prática, um composto 30 solúvel é geralmente desejável, e quanto mais solúvel melhor. Existem exceções notáveis, por exemplo, certos compostos planejados para ser administrados como injeções depot, se estáveis com o tempo, podem realmente se beneficiar da baixa

solubilidade, e isso pode ajudar na liberação lenta do lugar da injeção para o plasma. A solubilidade é tipicamente relatada em mg/mL, mas outras medidas, como g/g, podem ser usadas. Solubilidades tipicamente aceitáveis podem variar de 1 mg/mL a centenas e milhares de mg/mL.

O termo "pró-droga" se refere a um composto que é mais ativo in vivo. Os presentes compostos também podem existir como pró-drogas. As pró-drogas de compostos descritos aqui são formas estruturalmente modificadas do composto que passa prontamente por mudanças químicas sob condições fisiológicas para fornecer o composto. Adicionalmente, as pró-drogas podem ser convertidas no composto por métodos químicos e bioquímicos em um ambiente ex vivo. Por exemplo, as pró-drogas podem ser lentamente convertidas e um composto quando colocado em um reservatório de um adesivo transdérmico com um enzima adequada ou reagente químico. As pró-drogas são geralmente úteis porque, em algumas situações, eles podem ser mais fáceis de administrar do que o composto ou fármaco original. Eles podem, por exemplo, ser biodisponíveis por administração oral enquanto que o fármaco de origem não pode. A pró-droga também pode ter uma solubilidade melhorada em composições farmacêuticas em relação ao fármaco de origem. Uma ampla variedade de derivados de pró-drogas é conhecida no estado da técnica, tais como aqueles que dependem de clivagem hidrolítica ou ativação oxidativa do pró-droga. Um exemplo, sem limitação, de uma pró-droga seria um composto que é administrado como um éster (a "pró-droga"), mas é metabolicamente hidrolizado em ácido carboxílico, a entidade ativa. Exemplos adicionais incluem derivativos de um composto. O termo "pró-droga terapeuticamente aceitável" se refere àquelas pró-drogas ou zwitterions que são adequados para uso em contato com os tecidos de pacientes sem toxicidade, irritação e respostas alérgicas indevida, são

comensuráveis com uma taxa risco/benefício, e são efetivos para o uso pretendido.

O termo "terapia de combinação" significa a administração de dois ou mais agentes terapêuticos para
5 tratar uma condição ou distúrbio terapêutico descrito na presente descoberta. Tal administração abrange a co-administração desses agentes terapêuticos de uma maneira substancialmente simultânea, como em uma cápsula simples que tem uma proporção fixa dos ingredientes ativos, ou em
10 cápsulas múltiplas, separadas para cada ingrediente ativo. Além disso, tal administração também abrange o uso de cada tipo de agente terapêutico de maneira seqüencial. Em todo caso, o regime de tratamento fornecerá os efeitos benéficos da combinação do fármaco no tratamento das condições ou
15 distúrbios descritos aqui.

A frase "terapeuticamente eficaz" pretende qualificar a quantidade combinada dos ingredientes ativos na terapia de combinação. Essa quantidade combinada alcançará a meta de reduzir ou eliminar a condição hiperlipidêmico.

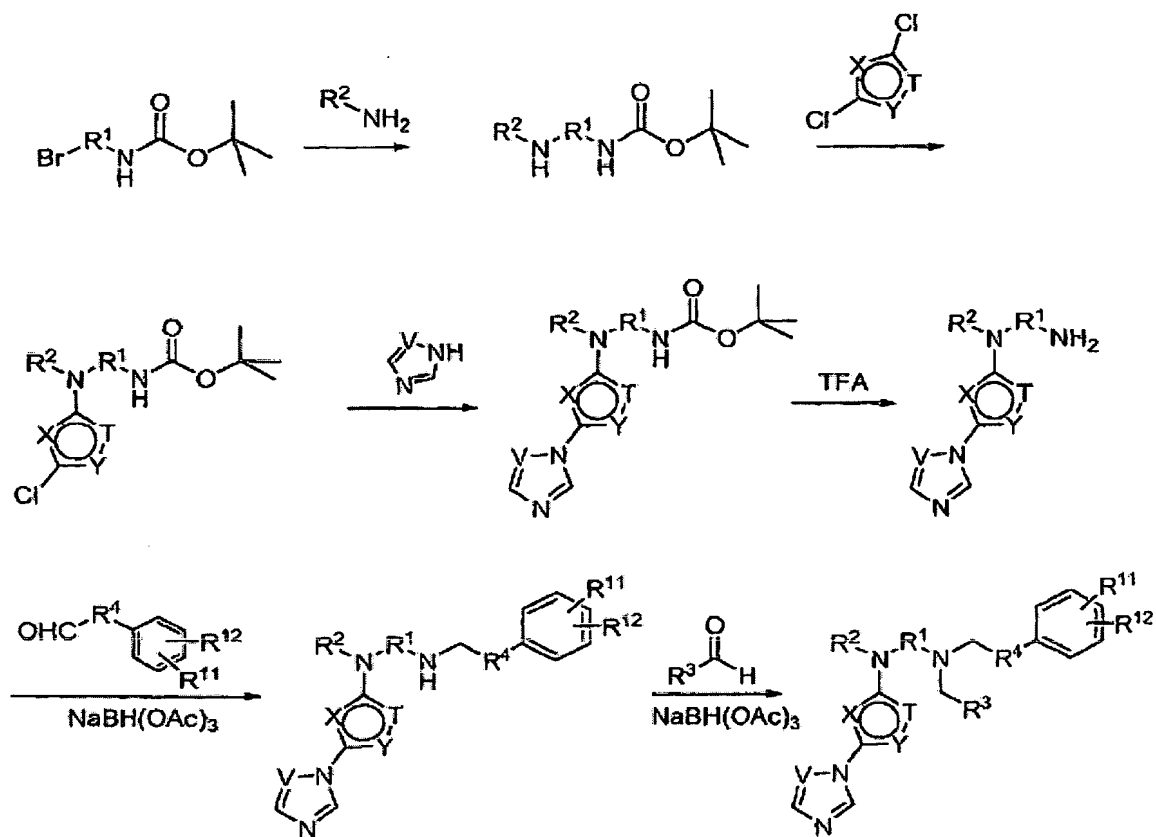
20 Conforme usado aqui, a referência a "tratamento" de um paciente pretende incluir a profilaxia. O termo "paciente" significa todos os mamíferos, incluindo os seres humanos. Exemplos de pacientes incluem humanos, vacas, cães, gatos, cabras, ovelhas, porcos e coelhos. Preferivelmente, o
25 paciente é um humano.

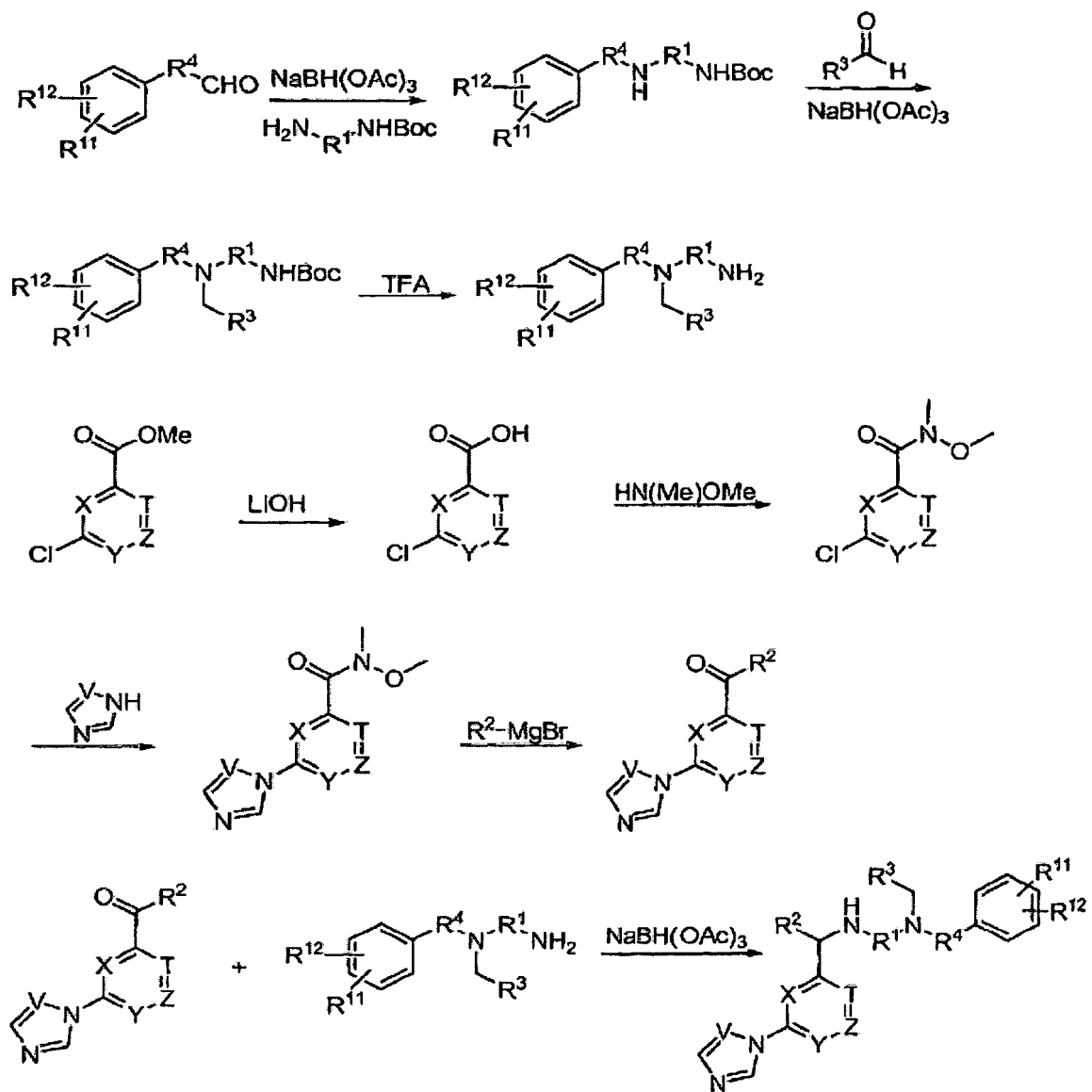
Todas as referências, patentes e pedidos americanos ou estrangeiros, citados no pedido estão aqui incorporados para referência como se estivessem escritos aqui.

Certos compostos a serem combinados com contraíons
30 adequados para produzir os sais que são o assunto da presente invenção podem geralmente ser feitos de acordo com os esquemas a seguir. Todos os nomes IUPAC aqui utilizados foram gerados utilizando CambridgeSoft's Chem Draw 10.0.

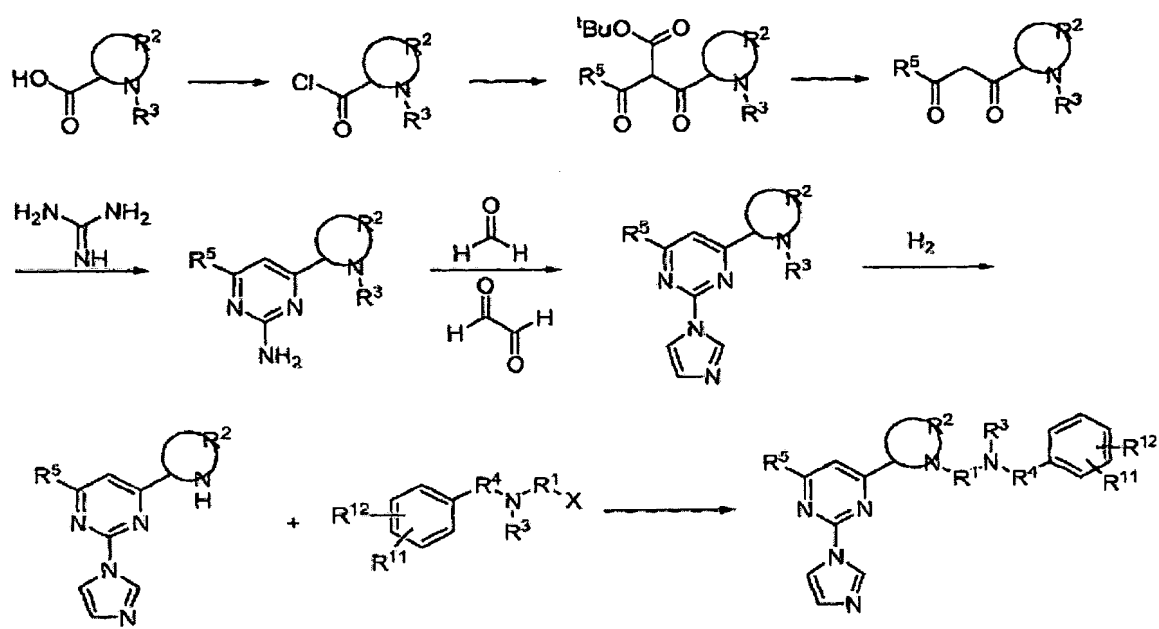
MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS PARA PREPARAR COMPOSTOS

Esquema I

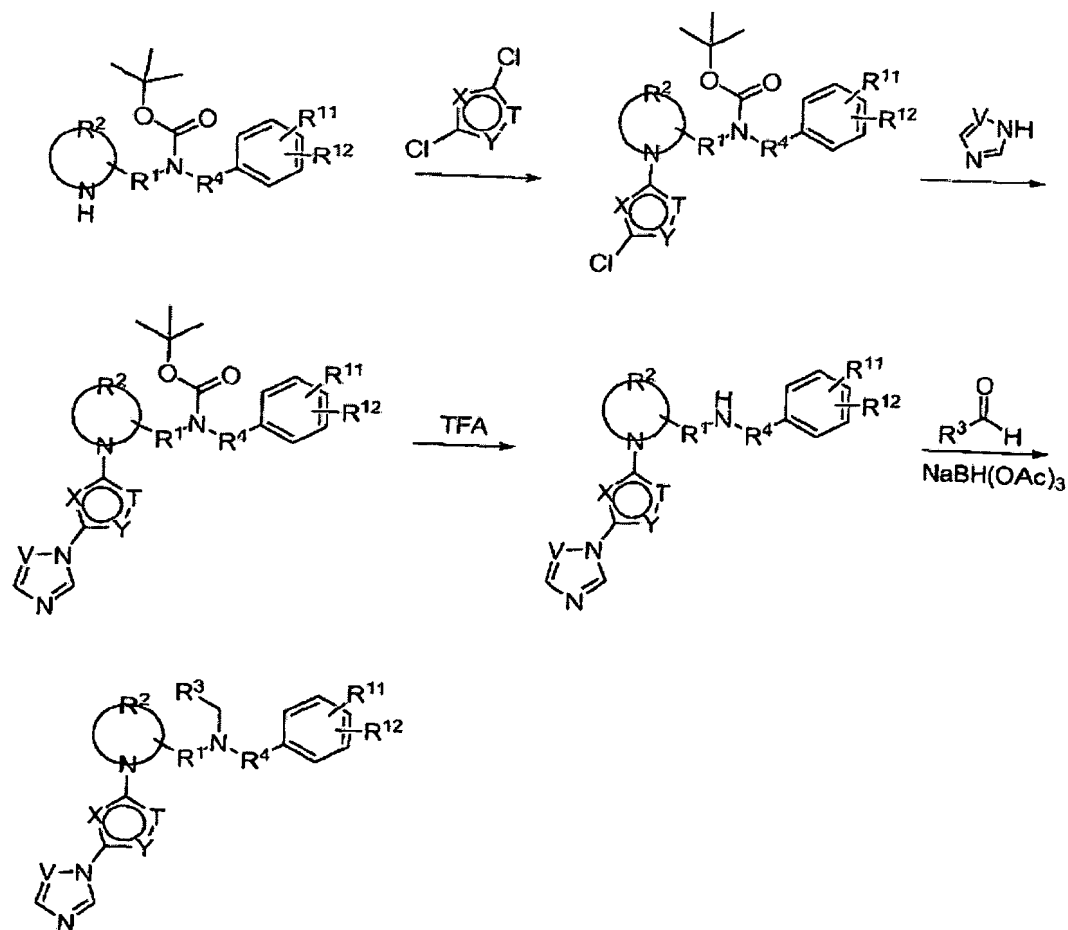




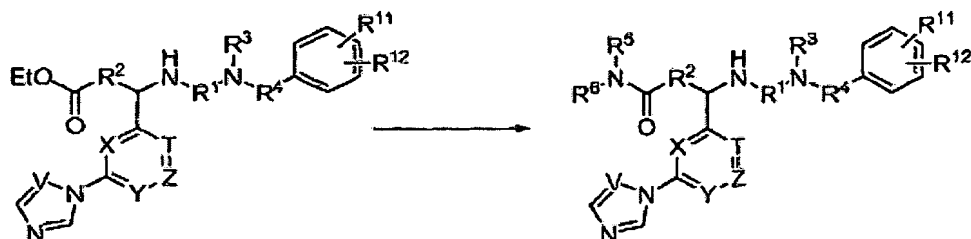
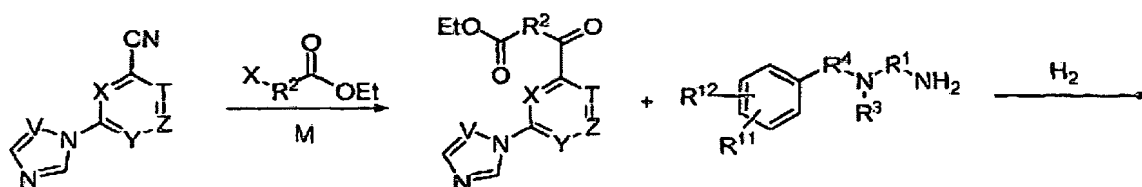
Esquema III



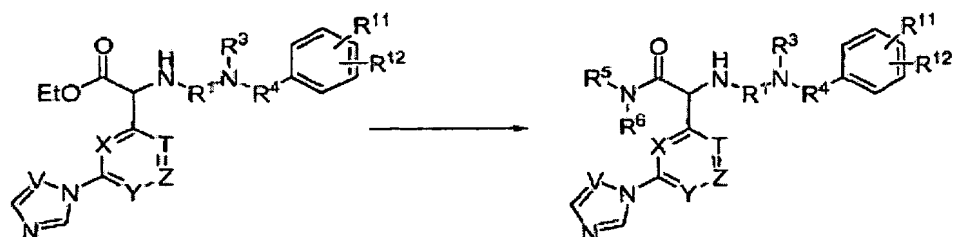
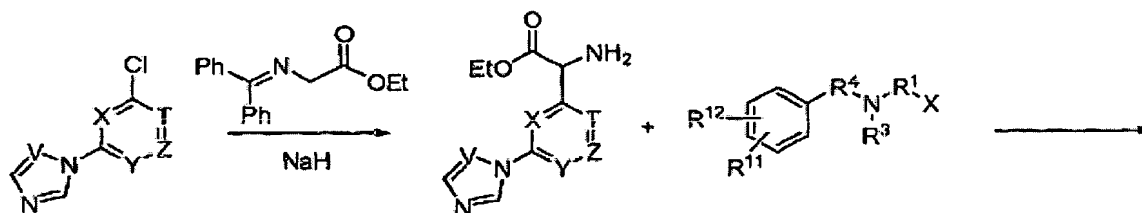
Esquema IV



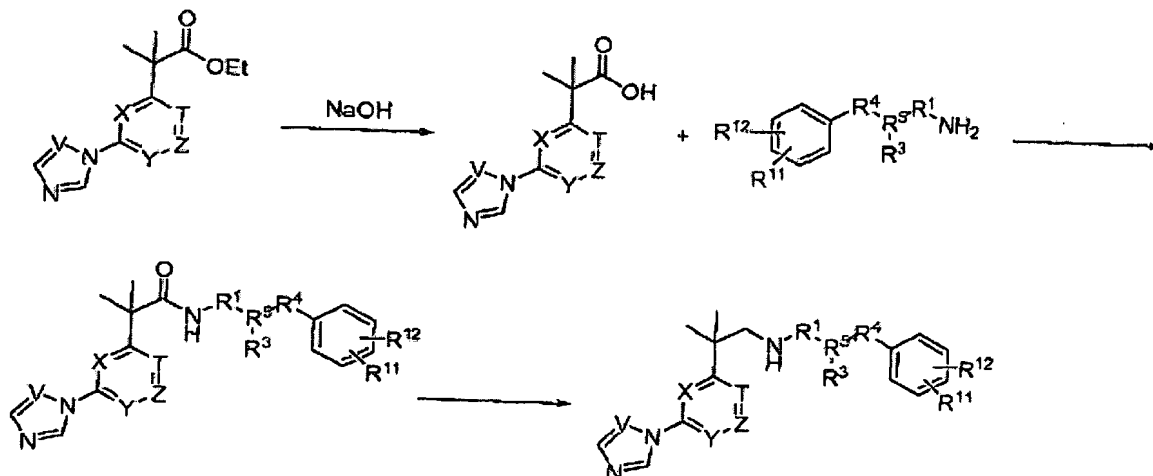
Esquema V



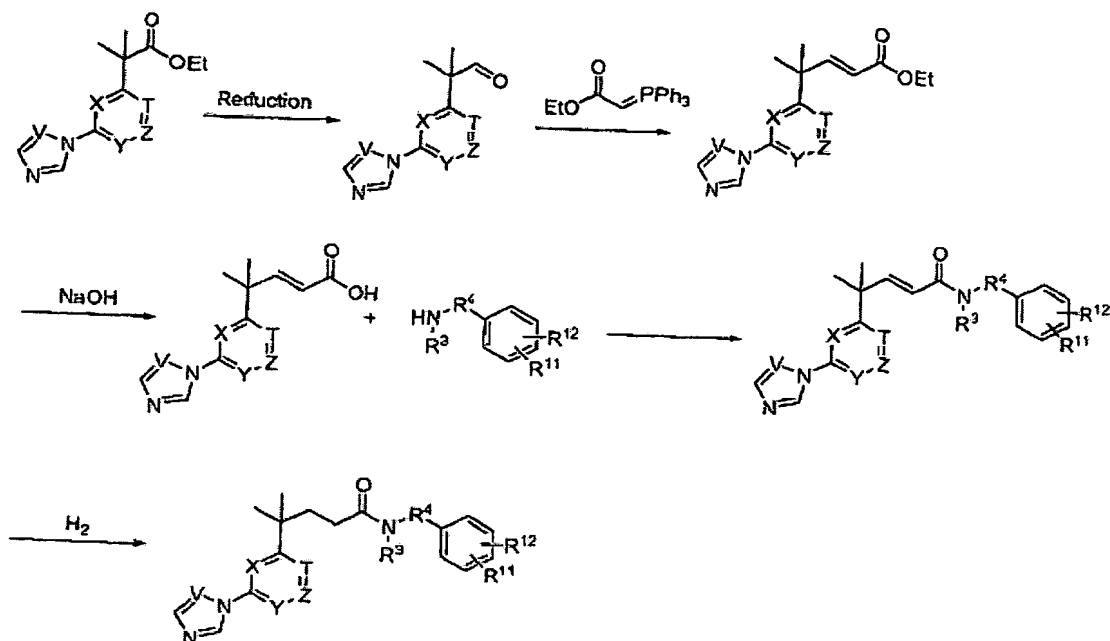
Esquema VI



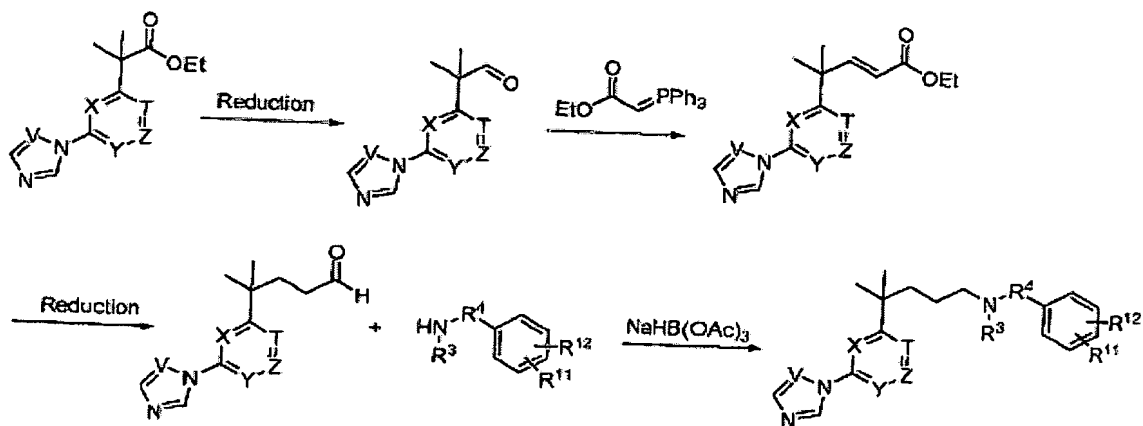
Esquema VII



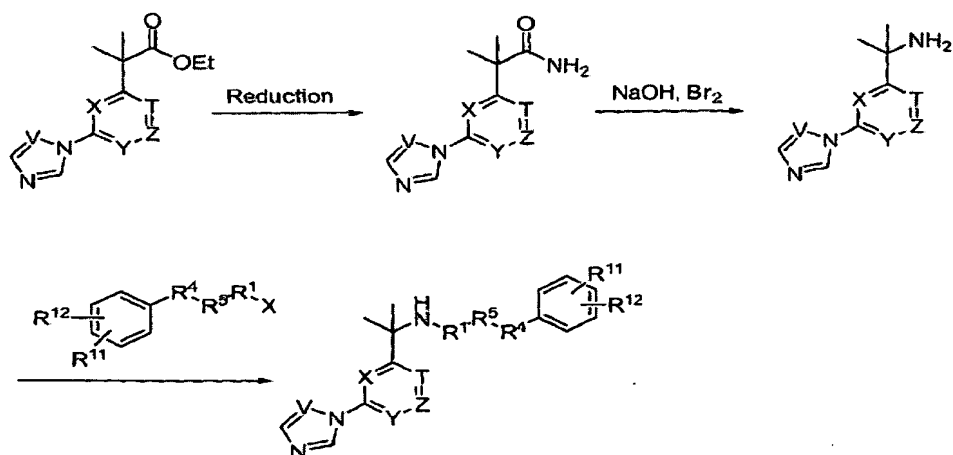
Esquema VIII



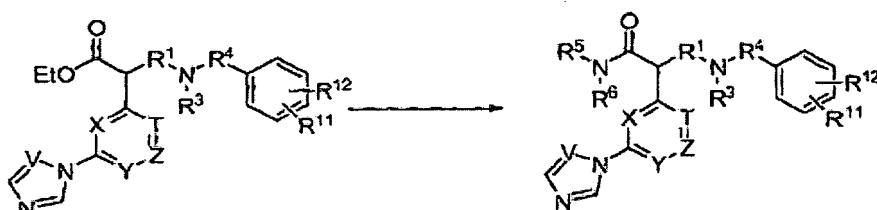
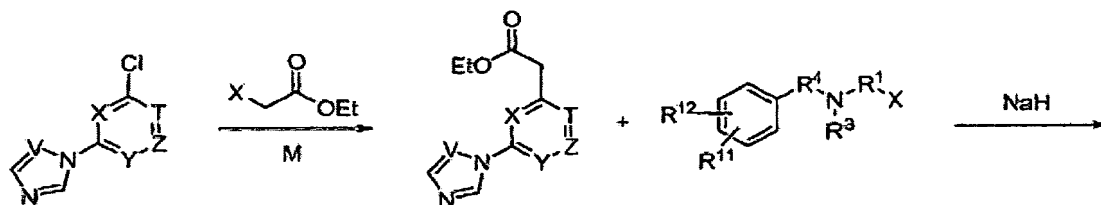
Esquema IX



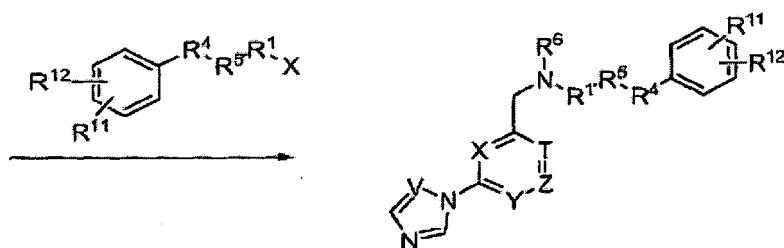
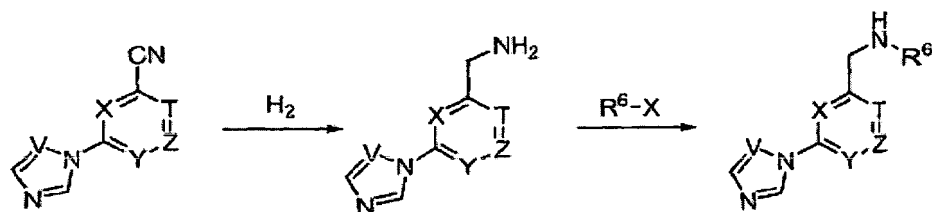
Esquema X



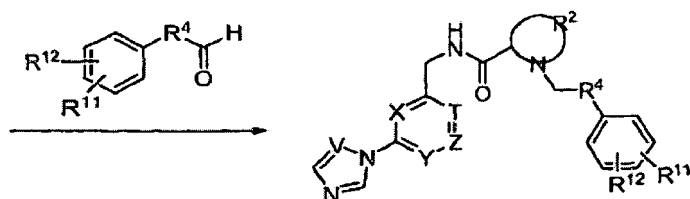
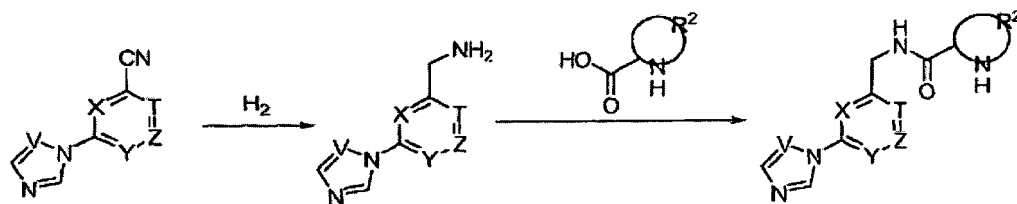
Esquema XI



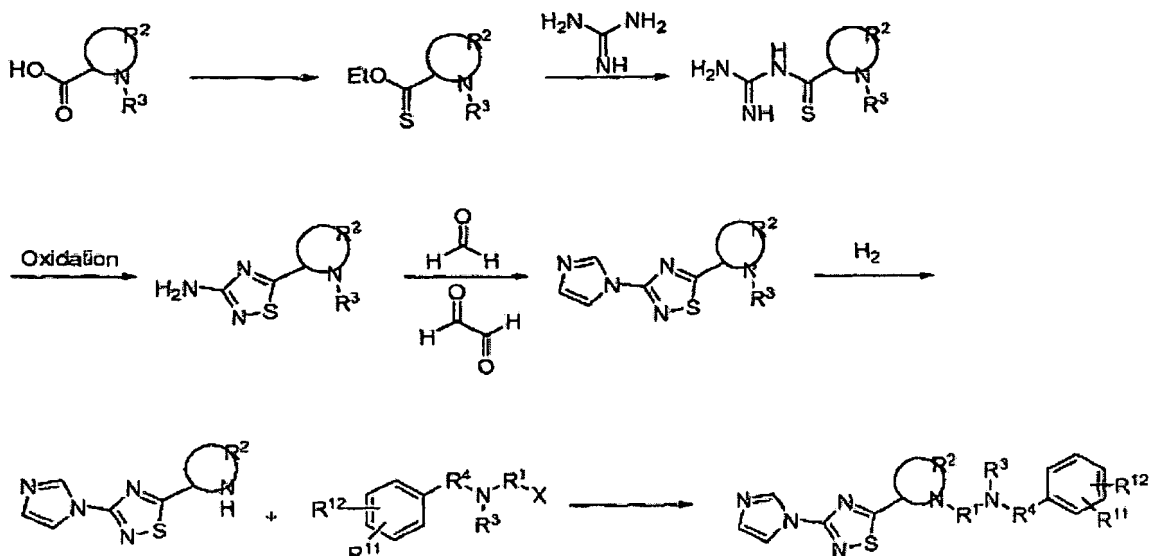
Esquema XII



Esquema XIII



Esquema XIV

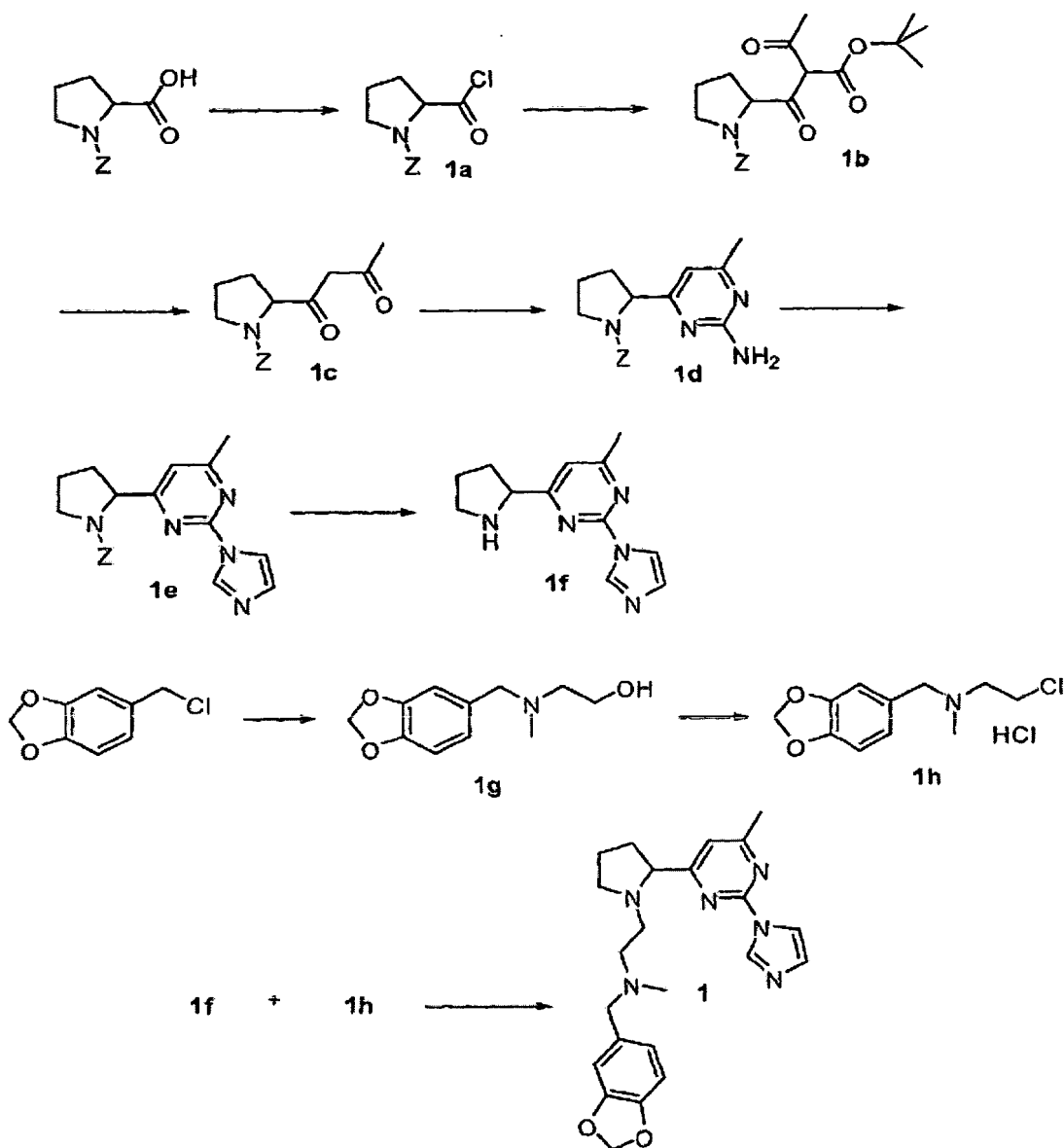


Os grupos R dos Esquemas I a XIV acima são somente para conveniência, e servem para representar a variabilidade em diferentes posições no contexto de um esquema sintético geral, e não servem corresponder àqueles definidos nas Fórmulas de I a V. Da mesma maneira, a parte representada nos Esquemas acima por um grupo benzila substituído com R¹¹ e R¹² deve ser entendida como representante de qualquer parte genérica, cíclica ou não, contendo heteroátomo ou não, que um técnico no assunto possa contemplar como apropriada ou não. Por conveniência, são consistentes apenas nos Esquemas acima. Para uma descrição mais compreensível das fórmulas estruturais e grupos permitidos em várias posições providos pela invenção, vide o Sumário da Invenção e a Descrição Detalhada da Invenção, acima.

A invenção ainda é ilustrada pelos seguintes exemplos.

EXEMPLO 1

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 1



Etapa 1

Preparação do composto **1a**: ácido 2-clorocarbonil-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster.

5 Cloreto de oxalila (707 g, 5,60 mol) foi adicionado gota a gota (1 h) em uma solução de *N*-carbobenzi-loxi-D-L-prolina a 3°C (1,00kg, 4,01 mol), dimetilformamida (0,10 mL) e cloreto de metileno (4,00 L) sob nitrogênio. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 14 horas. A mistura de reação foi concentrada para dar 1,07 kg (100%) de

ácido 2-clorocarbonil-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster como um óleo âmbar.

Etapa 2

Preparação do composto 1b: ácido 2-(2-tert-butoxicarbonil-3-oxo-butiril)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster

Cloreto de metilmagnésio (163 mL de uma solução 3,00 M em THF, 489 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de *tert*-butilacetato a 4°C (79,0 g, 500 mmol) e THF (500 mL) enquanto manteve-se uma temperatura interna de 4-10°C. A mistura de reação foi aquecida a 15°C e foi adicionado gota a gota ácido 2-clorocarbonil-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster (66,0 g, 250 mmol) por 1 hora. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 12 h. NH₄Cl (300 mL de uma solução aquosa saturada) foi adicionado e as fases foram separadas. A camada orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 97,4 g (100%) de ácido 2-(2-*tert*-butoxicarbonil-3-oxo-butiril)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster como um óleo amarelo.

Etapa 3

Preparação do composto 1c: ácido 2-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster.

O ácido 2-(2-*tert*-butoxicarbonil-3-oxo-butiril)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster (97,4 g, 250 mmol) foi dissolvido em tolueno (400 mL) e foi lavado com 1N HCl (2 x 500mL). O ácido monohidratado *p*-toluenosulfônico (10,0 g, 50,0 mmol) foi adicionado à camada orgânica e a solução foi aquecida a 80°C por 4 h sob nitrogênio. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e foi adicionada água (3 x 1 L). As fases foram separadas e a camada orgânica foi concentrada para produzir 68,7 g (95%) de ácido 2-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster como um óleo âmbar. [M+H]⁺ 290,03.

Etapa 4

Preparação do composto 1d: ácido 2-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster.

Sódio (5,50 g, 250 mmol) foi adicionado em porções
5 a uma solução agitada de etanol anidro (300 mL) sob nitrogênio à temperatura ambiente. Uma suspensão de hidrocloreto de guanidina (22,8 g, 250 mmol) em etanol (200 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada por 20 minutos. O precipitado foi removido por filtração a vácuo e o
10 ácido 2-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster (68,7 g, 237 mmol) foi adicionado ao filtrado. A solução foi transferida para um frasco com um sifão Dean-Stark e a mistura de reação foi aquecida a 80°C. A solução foi aquecida a 80°C sob nitrogênio por 12 h enquanto foi
15 removido 200 mL de destilado. Deixou-se a mistura esfriar a temperatura ambiente e foi gradualmente resfriada até -5°C. O sólido resultante foi coletado por filtração e ar seco para produzir 33,7 g (46%) de ácido 2-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster como um creme de
20 cristais coloridos. $[M+H]^+$ 312,88.

Etapa 5

Preparação do composto 1e: ácido 2-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster.

25 H_3PO_4 (470 μ L) foi adicionado a uma solução clara de ácido 2-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster (2,65 g, 8,48 mmol), dioxano (31,2 mL) e água (4,24 mL) à temperatura ambiente para produzir uma suspensão amarela. Glioxal (40 p% em água, 1,23 g, 8,48
30 mmol), paraformaldeído (254 mg, 8,48 mmol) e água (8,48 mL) foram adicionados e a suspensão foi aquecida a 80°C. NH_4Cl saturado (453 mg, 8,48 mmol em 2,40 mL de H_2O) foi adicionado gota a gota à solução a 80°C antes de aquecer a 100°C por 2

horas. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente e ajustada para pH 12 com NaOH 4M então extraído com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura e concentrado a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia por coluna (5:1 acetato de etila/hexanos) para produzir 1,98 g (64%) de ácido 2-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster, como um sólido branco. $[M+H]^+$ 363,78.

Etapa 6

10 Preparação do composto 1f: 2-imidazol-1-il-4-metil-6-pirrolidin-2-il-pirimidina.

10% Pd/C (12 mg) foi adicionado a uma solução de ácido 2-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-1-carboxílico benzil éster (112 mg, 0,308 mmol) e etanol (3 mL) à temperatura ambiente. A solução foi enxaguada com nitrogênio e então agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 4 h. A mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (DCM a 20% MeOH/DCM) para produzir 63 mg (89%) de 2-imidazol-1-il-4-metil-6-pirrolidin-2-il-pirimidina. $[M+H]^+$ 230,16; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 173,4, 170,4, 153,9, 136,0, 128,9, 116,8, 62,1, 46,5, 32,7, 25,3, 22,7.

Etapa 7

Preparação do composto 1g: 2-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-metil-amino)-etanol.

2-(metilamino)etanol (22,0 g, 290 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de cloreto de 3,4-metilenodioxibenzil (25,0 g, 147 mmol) em DCM (45 mL) à -78°C sob nitrogênio. A solução foi agitada por 15 minutos a -78°C e então aquecida à temperatura ambiente e agitada por 16 h.

NaOH 1,2 M (100 mL) foi adicionado e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada em água (2 x 150 mL) e concentrada sob vácuo para produzir 25,3 g (83%) de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-metil-amino)-etanol, como um óleo
5 claro.

Etapa 8

Preparação do composto 1h: **sal cloridreto de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(2-cloro-etil)-metil-amina.**

Cloreto de tionil (60 mL) foi adicionado gota a
10 gota durante 30 minutos a 0°C a uma solução de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-metil-amino)-etanol (22,2 g, 110 mmol) em DCM (250 mL) sob nitrogênio. A solução foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 16 horas. A suspensão foi concentrada sob vácuo e salmoura (150 mL) e foi
15 adicionado acetato de etila (200 mL). O precipitado foi coletado por filtração a vácuo e lavado com acetato de etila (100 mL). O sólido foi seco durante a noite sob vácuo para produzir 26,5 g (91%) de cloridreto 2-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(2-cloro-etil)-metil-amina, como um pó branco.

20 Etapa 9

Preparação do composto 1: **Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{2-[2-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-amina.**

Uma solução de 2-imidazol-1-il-4-metil-6-
25 pirrolidin-2-il-pirimidina (2,1 g, 9,2 mmol) em DMF foi adicionada a uma mistura agitada de sal de cloridreto de (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(2-cloro-etil)-metil-amina (2,2 g, 8,1 mmol), DMF (10 mL) e diisopropiletilamina (2,5 mL) a temperatura ambiente sob nitrogênio. Iodeto de potássio (340
30 mg, 2,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até 80°C por 3h. A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e solução de fosfato de potássio dibásico 1N (200 mL) foi adicionada. A solução foi extraída com acetato de etila e

as fases foram separadas. A camada orgânica foi concentrada e o produto foi purificado por cromatografia de coluna (DCM para 4:1 DCM/MeOH) para dar 2,0 g (52%) de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{2-[2-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-1-il]-etil}-amina como um óleo vermelho. $[M+H]^+$ 421,30; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 3,52 (t, 1H), 3,6 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,2-2,6 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 1,62-1,95 (m, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175,7; 169,6; 154,0; 147,6; 146,5; 136,2; 132,8; 130,1; 121,9; 116,6; 115,0; 109,2; 107,8; 100,8; 69,8; 62,3; 56,0; 54,3; 53,1; 42,5; 33,2; 24,2; 23,4.

EXEMPLO 2

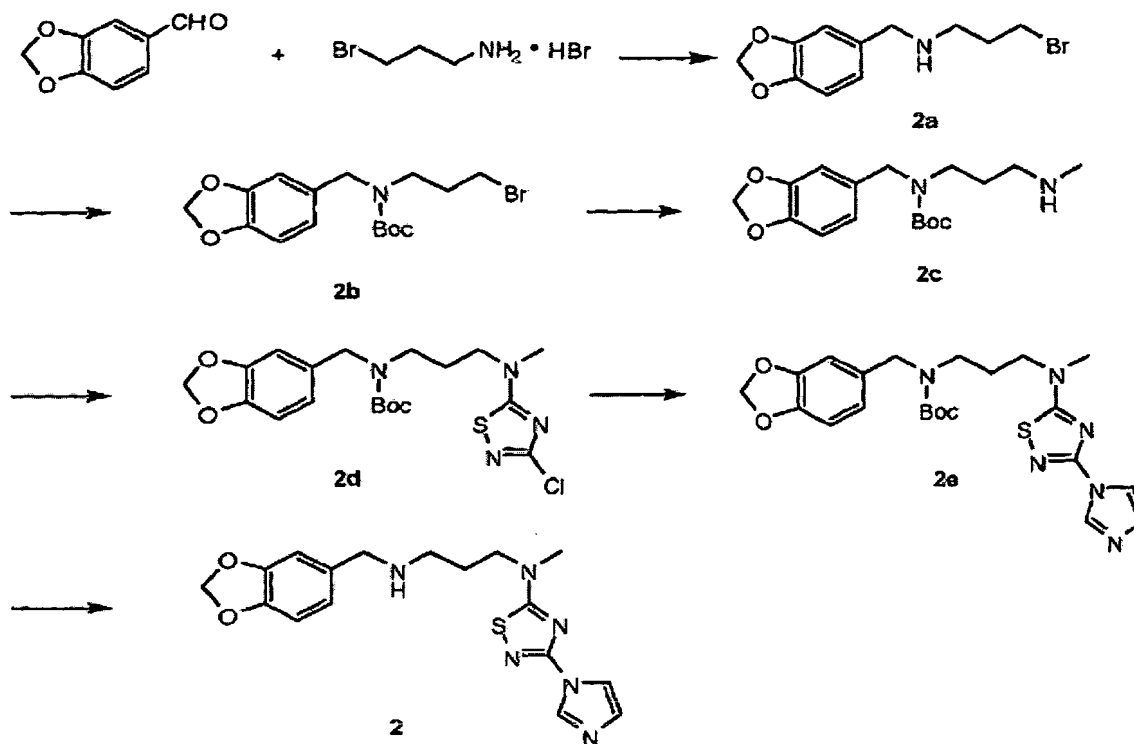
Preparação do composto 1 enantiômero 1:
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{2-[2-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidina-4-il)-pirrolidina-1-il]-etil}-amina foi preparado seguindo os procedimentos descrito na preparação do Exemplo 1. Um enantiômero simples do Exemplo 1 foi obtido por separação HPLC quiral (quiralpak ADRH, 4,6 X 150 mm, 10 mM $NH_4OAc/EtOH$ 4:6 (v/v), vazão 0,5 mL/min). Os dados analíticos são idênticos ao Exemplo 1.

EXEMPLO 3

Preparação do composto 1 enantiômero 2:
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{2-[2-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidina-4-il)-pirrolidina-1-il]-etil} foi preparado seguindo os procedimentos descritos na preparação do Exemplo 1. Um enantiômero simples do Exemplo 1 foi obtido por separação HPLC quiral (quiralpak ADRH, 4,6 X 150 mm, 10 mM $NH_4OAc/etOH$ 4:6 (v/v), vazão 0,5 mL/min). Os dados analíticos são idênticos ao Exemplo 1.

EXEMPLO 4

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2



Etapa 1

Preparação do composto **2a**: **Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(3-bromo-propil)-amina**.

Trietilamina (1,30 L, 9,30 mol) foi adicionada a
 5 uma suspensão de hidroxibrometo de 3-bromopropan-1-amino
 (2,00 kg, 9,10 mol) em CH_2Cl_2 (16,0 L) a 22°C sob nitrogênio.
 A solução foi agitada por 15 minutos antes da adição de
 piperonal (1,30 kg, 8,70 mol). A mistura foi aquecida a 40°C
 por 2,5 horas e esfriada à temperatura ambiente. Foi
 10 adicionada água (9,00 L) à suspensão e a mistura foi agitada
 por 20 minutos. As camadas foram separadas e a camada
 orgânica foi concentrada sob vácuo formando um óleo amarelo.
 Isopropanol (16,0 L) e ácido acético (1,50 L) foram
 adicionados ao óleo. A solução foi resfriada a 15°C sob
 15 nitrogênio e triacetoxiborohidreto de sódio (2,20 kg, 10,4
 mol) foi adicionado em porções de 50 g, durante 1 hora. A
 mistura foi agitada à temperatura ambiente por 14 horas antes

de ser resfriada a 15°C. Água (6 L) foi adicionada, mantendo a temperatura interna abaixo de 26°C. O pH foi ajustado para 7-8 com K₂CO₃ aquoso saturado seguido da adição de salmoura (10,0 L). O precipitado foi coletado por filtração a vácuo e
 5 lavado com água (10,0 L). O sólido foi secado durante a noite sob vácuo para produzir 1,24 kg (53%) de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(3-bromo-propil)-amina, como um sólido branco. [M+H]⁺ 271,90, 273,94; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,25 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,24 (t, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) δ 148,1, 147,7, 124,6, 110,8, 108,7, 101,8, 50,1, 45,2, 31,9, 29,1.

Etapa 2

Preparação do composto 2b: ácido Benzo[1,3]dioxol-
 15 5-ilmetil-(3-bromo-propil)-carbâmico tert-butil éster.

Trietilamina (1,24 L, 8,90 mol) foi adicionada durante 45 minutos a uma mistura de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(3-bromo-propil)-amina (2,20 kg, 8,10 mol) e di-tert-butil dicarbonato (1,94 kg, 8,90 mol) em MeOH (20,0 L) a 20-
 20 24°C sob nitrogênio. A solução foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob vácuo (70-15 torr) a 32°C antes da adição do acetato de etila (1,00 L). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo (70-5 torr) A 32°C para produzir 2,93 kg (97%) de ácido
 25 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(3-bromo-propil)-carbâmico tert-butil éster, como um óleo âmbar.

Etapa 3

Preparação do composto 2c: Ácido benzo[1,3]dioxol-
 5-ilmetil-(3-metilamino-propil)-carbâmico tert-butil éster.

30 Metilamina (33 p % em EtOH, 30,0 L, 240 mol) foi adicionado durante 3 horas a uma solução de ácido Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(3-bromo-propil)-carbâmico tert-butil éster (2,93 kg, 7,90 mol) em EtOH (4,00 L) enquanto

manteve-se uma temperatura interna de 14-17°C. A mistura de
 reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 14
 horas. A solução foi concentrada sob vácuo (70-15 torr) a 32°C
 e então particionada entre acetato de etila (5 L) e água (3
 5 L). As fases foram separadas e a camada aquosa extraída de
 volta com acetato de etila (2 L). As camadas orgânicas
 combinadas foram concentradas sob vácuo (70-5 torr) a 32°C
 para produzir 2,59 kg (100%) de ácido benzo[1,3]dioxol-5-
 ilmetil-(3-metilamino-propil)-carbâmico tert-butil éster,
 10 como um óleo claro. $[M+H]^+$ 323,70.

Etapa 4

Preparação do composto 2d: ácido Benzo[1,3]dioxol-
 5-ilmetil-{3-[(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)metil-amino]-
 propil}-carbâmico tert-butil éster.

15 Uma solução de ácido benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(3-
 metilamino-propil)-carbâmico tert-butil éster (2,59 kg, 7,90
 mol) em CH_2Cl_2 (20 L) foi resfriada a 7,5°C sob nitrogênio.
 Trietilamina (2,20 L, 15,8 mol) foi adicionada e a solução
 foi resfriada a 0,5°C. 3,5-dicloro-1,2,4-tiadiazol (1,22 kg,
 20 7,9 mol) foi adicionada durante 2 horas enquanto manteve-se a
 temperatura interna em 0-2 °C. A mistura da reação foi
 aquecida à temperatura ambiente e agitada por 15 horas. Água
 (9 L) foi adicionada e a camada orgânica foi separada. A
 solução foi concentrada sob vácuo (220-10 torr) a 32°C para
 25 produzir 3,26 kg (94%) de é ácido benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-
 {3-[(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)metil-amino]-propil}-
 carbâmico tert-butil éster, como um óleo âmbar. $[M+H]^+$
 441,37; 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,77 (m, 3H), 5,96 (s, 2H),
 4,35 (s, 2H), 3,4-3,0 (m, 6H), 1,84 (br s, 3 H), 1,50 (s, 9H).

30 Etapa 5

Preparação de composto 2e: ácido benzo[1,3]dioxol-
 5-ilmetil-{3-[(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)metil-
 amino]-propil}-carbâmico tert-butil éster.

Imidazol sódico (2,10 kg, 23,1 mol) foi adicionado a uma solução de ácido benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{3-[(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)metil-amino]-propil}-carbâmico tert-butil éster (3,00 kg, 6,8 mol) em DMSO (8 L) a 22°C sob nitrogênio. A solução foi aquecida a 74°C por 13 horas e então esfriada à temperatura ambiente e agitada por 7 horas. Ácido cítrico (10 L de uma solução aquosa a 5%) foi adicionado durante 8 horas e a solução foi extraída com acetato de etila (10 L). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi concentrada para produzir 3,18 kg (99%) de ácido benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{3-[(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)metil-amino]-propil}-carbâmico tert-butil éster, como um óleo verde. $[M+H]^+$ 473,06; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,12 (s, 1H) 6,62-6,80 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,0-3,6 (m, 6H), 1,88 (br s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Etapa 6

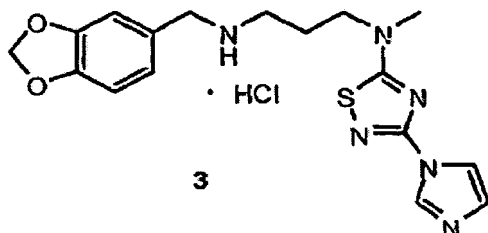
Preparação do composto 2: *N'*-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-*N*-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-*N*-metil-propano-1,3-diamino.

Uma solução de ácido benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{3-[(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)metil-amino]-propil}-carbâmico tert-butil éster (10,6 g, 22,4 mmol) em uma mistura de TFA/DCM (70 mL de uma mistura 1:1) foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A solução foi concentrada a vácuo e K_2CO_3 (50mL de solução aquosa saturada) foi adicionado. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 200 mL) e os orgânicos combinados foram concentrados sob vácuo para produzir 8,30 g (99%) de *N'*-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-*N*-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-*N*-metil-propano-1,3-diamino, como um óleo incolor. $[M+H]^+$ 373,26; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 3,67 (s, 3H),

3,60 (br s, 1H), 3,10 (br s, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,0 (br s, 2H), 1,87 (q, 2H).

EXEMPLO 5

PREPARAÇÃO DE SAL DE HIDROCLORETO DO COMPOSTO 2

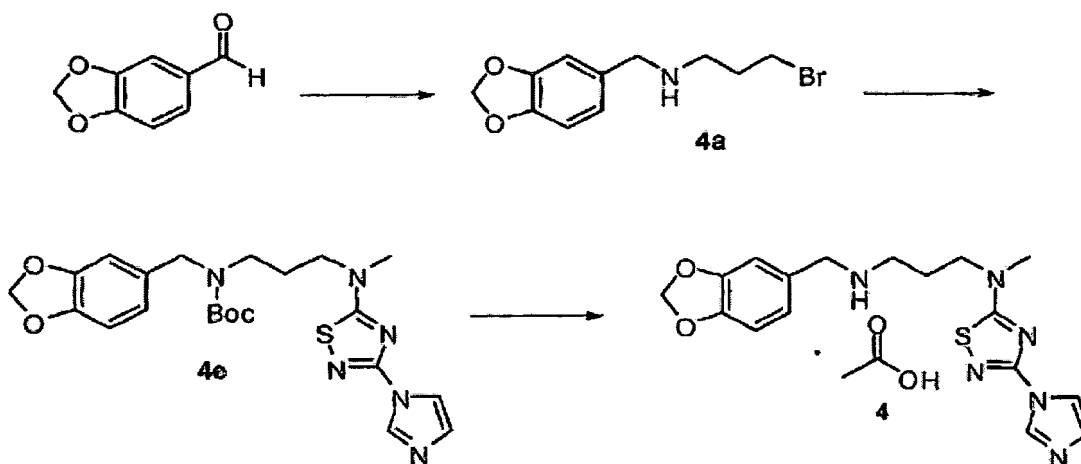


Preparação do composto 3: Sal de hidrocloreto *N'*-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-*N*-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-*N*-metil-propano-1,3-diamino.

A suspensão do composto 1 (11,4 g, 30,6 mmol) em EtOH (60 mL) foi aquecida a 55°C por 15 minutos para produzir uma solução clara. HCl concentrado (2,63 mL, 31,5 mmol) foi adicionado causando precipitação imediata. A suspensão foi agitada por mais 15 minutos a 55°C e então foi adicionado *n*-heptano (110 mL) e a mistura foi esfriada à temperatura ambiente. O precipitado foi coletado por filtração a vácuo e levado com *n*-heptanos (30 mL) para produzir 11,19 g (90%) do composto 2 como um sólido branco. $[M+H]^+$ 373,13; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,59 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,82-3,68 (br s, 2H), 3,20-3,00 (br s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,09 (quinta, 2H); Elementos encontrados (calc) C 49,70 (49,93), H 5,17 (5,18), N 20,36 (20,55), S 7,78 (7,84), Cl 8,89 (8,67).

EXEMPLO 6

PREPARAÇÃO DE SAL DE ACETATO DO COMPOSTO 2



Etapa 1

Preparação do composto 4a: benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(3-bromo-propil)-amina.

Isopropanol (24 L) foi adicionado a um reator limpo
 5 de nitrogênio carregado com piperonal (3,018 kg, 20,12mol) e
 hidrobrometo de 3-bromopropan-1-amina (4,3995 kg, 20,10 mol).
 A suspensão resultante foi agitada até observar-se dissolução
 completa (30 minutos) antes da adição de trietilamina (2,0357
 kg, 20,12 mol) através de um vaso de alimentação. O vaso foi
 10 enxaguado com iso-propanol (0,800 L) e adicionado à mistura
 de reação. A mistura foi agitada a 20°C por 43 minutos e a
 suspensão resultante foi filtrada. O vaso e o bolo filtrados
 foram lavados com isopropanol (2 x 7,500 L) e combinado com o
 "mother liquor". A solução foi transferida para um reator e
 15 resfriada a 5°C antes da adição de ácido acético (3,622 kg,
 60,34 mol). NaHB(OAc)₃ (5,3670 kg, 25,32 mol) foi adicionado
 em dez porções durante 51 minutos via um tubo Müller enquanto
 manteve-se a temperatura interna em 5,2-9,6°C. A mistura foi
 aquecida a 22°C, agitada por 35 minutos e então esfriada para
 20 14,6°C. Água (75 L) foi vagarosamente adicionada à mistura
 enquanto manteve-se a temperatura interna em 14,6-21,1°C. O
 pH da solução foi ajustado da 7-8 com a adição de K₂CO₃ (18 L
 de uma solução aquosa a 19,4%) a temperatura interna de

21,1°C. Cloreto de sódio (37 L de de uma solução aquosa a 23,1%) foi adicionado, causando a precipitação da massa. Amistura foi agitada por 30 minutos antes da filtração do precipitado. O vaso e o resíduo de filtro foram enxaguados com água (2 x 30 L). O resíduo do filtro foi secado sob nitrogênio e transferido para dentro de um frasco alcatroado. O sólido foi secado por 44,25 horas usando um evaporador rotatório, a uma temperatura de 40°C e pressão de 8 mbar, para produzir 3,778 kg (69%) de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(3-bromo-propil)-amina, como um sólido branco sujo. [M+H]⁺ 271,90; 273,93; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,25 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,24 (t, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) δ 148,1; 147,7; 126,1; 124,6; 110,8; 108,7; 1-1,8; 50,1; 45,2; 31,9, 29.1.

Etapa 2

Preparação do composto 2e: ácido benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{3-[(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)metil-aminol-propil]}-carbâmico tert-butil éster.

Composto 1a (4,05 kg, 14,9 mol) e Boc₂ (3,26 kg, 14,9 mol) foram adicionados a um reator de 160 L purgado de nitrogênio seguido da adição de metanol (45 L) via um vaso de alimentação. Uma solução de trietilamina (1,51 kg, 14,9 mol) e metanol (11 L) foi adicionado por um período de 21 min. à mistura de reação, e a solução resultante foi mantida à temperatura interna de 20-21°C por 45 minutos. A mistura da reação foi transferida para o vaso alimentador e o reator foi lavado com metanol (11 L) e combinada com a mistura da reação. O reator, equipado com um depurador cheio de 6N de ácido sulfúrico foi carregado com uma solução de metilamina em etanol (8N, 55,5L, 444 mol) e a mistura de reação foi vagorosamente adicionada ao vaso alimentador por 2,1 horas, enquanto manteve-se a temperatura interna em 20°C por 37,5

horas antes da remoção de 45 L de solvente por destilação a vácuo, usando uma bomba a vácuo externa conectada ao depurador, a uma pressão variando de 271 a 45 mbar e uma temperatura jacket de 49°C, para produzir um óleo. DCM (16 L) e uma solução aquosa de Na_2CO_3 (9,5%, 32,4 L) foi adicionada ao óleo e agitada a 19-21°C por 13 minutos. As camadas aquosas separadas foram extraídas de volta com DCM (16L) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (16 L). Os orgânicos separados foram concentrados através de distilação azeotrópica, a uma temperatura interna de 22-23°C e pressão de 503-501 mbar, para produzir uma solução marrom clara. A solução e TEA (4,74 kg, 46,8 mol) foi carregada dentro de um reator de 160 L purgado de nitrogênio. Uma solução de 3,5-dicloro,-1,2,4-tiadiazol (2,49 kg, 16,1 mol) em DCM (20L) foi adicionada à mistura de reação do vaso alimentador, durante 48 minutos, enquanto manteve-se uma temperatura interna de 18-22°C. A mistura de reação foi mantida em 18-20°C por 16,4 horas seguido de adição de água (40 L) e a mistura resultante foi agitada a uma temperatura interna de 20°C por 7 minutos. À camada orgânica separada foi adicionada uma solução aquosa de NaCl (meio saturada, 20 L). A mistura resultante foi agitada por 6 minutos a uma temperatura interna de 20°C antes de transferir a camada orgânica para dentro do vaso de reação e remover 55 L de solvente por destilação a uma temperatura interna de 219-28°C e pressão de 500-300 mbar. O DCM residual foi removido por destilação interática com TBME (3 x 41 L) a uma temperatura interna de 14-27°C e uma pressão de 244-75 mbar. O DMSO (35 L) foi adicionado e o vácuo foi liberado, produzindo uma solução. Imidazol sódico (4,22 kg, 46,9 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a uma temperatura interna de 80°C durante 2,13 horas e mantida a 80°C por 9,85 h adicionais. A reação foi então esfriada para 20°C seguida da

adição de água (35 L) durante 1 hora a uma temperatura interna de 20-23°C. ⁱPrOAc (35 L) foi adicionado e a mistura foi agitada por 6 minutos. A camada aquosa separada foi extraída com ⁱPrOAc (17 L) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas seqüencialmente com salmoura (34 L), ácido cítrico (34 L de uma solução aquosa a 5%) e salmoura (18 L). A camada orgânica foi concentrada a um óleo por destilação a uma temperatura interna de 19-27°C e pressão de 195-64 mbar. O óleo foi secado por 71,5 horas a uma temperatura externa de 20-40°C e pressão de 53-8 mbar antes da remoção manual do óleo de parafina (0,341 kg) para produzir 6,55 kg (93%) de ácido Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{3-[(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-metil-amino]-propil}-carbâmico tert-butil éster, como um óleo marrom claro. [M+H]⁺ 473,06; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,62-6,80 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,0-3,6 (m, 6H), 1,52 (s, 9H).

Etapa 3

Preparação do composto 4: Sal de acetato N'-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-N-metil-propano-1,3-diamina.

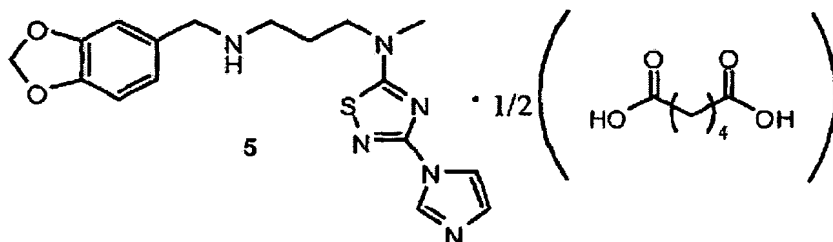
1e (6,69 kg, 14,2 mol) foi dissolvido em isopropanol (1,34 L) e TBME (5,5L). A solução resultante foi adicionada a um reator de 160 L purgado de nitrogênio, equipado com um depurador preenchido com água (40 L), e um vaso alimenador por enxaguado com TBME (48 L). O solvente foi adicionado ao reator e a solução foi aquecida a 35°C durante 22 min. Uma solução de HCl (8,07 kg, 221 mol) em água (2 L), foi adicionada à mistura de reação por 32 min. a uma temperatura interna de 34-37°C. A mistura de reação foi mantida por uma hora a 34-37°C com resfriamento subsequente para 19°C. A camada orgânica foi descartada e a camada aquosa foi tratada com metanol (8 L) e TBME (72 L). Uma solução

aquosa de K_2CO_3 (25%, 53,5 L) foi adicionada por 20 minutos a uma temperatura interna de 20-23°C e a mistura foi agitada por 1 hora a 20-23°C. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída de volta com uma mistura de metanol (2,8 L) e TBME (24 L). As camadas orgânicas combinadas foram adicionados ao Na_2CO_3 sólido (0,838 kg, 9,97 mol) e agitada por 12 minutos. A suspensão resultante foi filtrada e a torta do filtro foi lavada com TBME (6 L). O filtrado foi transferido para o reator e 99 L de solvente foi removido por destilação a uma temperatura interna de 20-36°C e pressão de 304-203 mbar. Isopropanol (27 L) foi adicionado e 27,5 L do solvente foi removido por destilação a uma temperatura interna de 32-40°C e pressão de 94-44 mbar. Isopropanol adicional (25,5 L) foi adicionado e a solução foi filtrada duas vezes através de um filtro em linha e aquecida a 55°C. A adição sequencial, através de filtração em linha, de ácido acético (0,871 kg, 14,5 mol) e isopropanol (0,350 L) produziu uma suspensão que foi agitada por 30 min, a uma temperatura interna de 55°C antes da adição de heptanos (51 L), através de filtração em linha, a uma temperatura interna de 51-56°C. A mistura de reação foi vagarosamente resfriada a 20°C durante 4,5 horas e mantida a uma temperatura interna de 20°C por 9,67 horas. A suspensão resultante foi filtrada, o reator e a torta de filtro foram enxaguados com heptanos filtrados em linha (2 x 16 L) e a torta de filtro foi secada com um fluxo de nitrogênio por 3 horas. O sólido foi secado a uma temperatura interna de 35-45°C e pressão de 53-8 mbar por 20 horas, produzindo 4,38 kg (72%) de o composto 4 como um sólido de branco a branco "sujo". $[M+H]^+$ 373,40; 1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,70-3,54 (br s, 1H), 3,20-3,04 (br s, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,81 (quint, 2H) Elementos

encontrados (calc) C 52,80 (52,76), H 5,58 (5,59), N 19,40 (19,43), S 7,37 (7,41).

EXEMPLO 7

PREPARAÇÃO DE SAL DE ADIPATO DO COMPOSTO 2



Preparação do composto 5: Sal de adipato *N'*-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-*N*-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-*N*-metil-propano-1,3-diamina.

Uma suspensão do composto 4 (15,3 g, 41,08 mmol) em EtOH (82 mL) foi aquecida a 55°C por 15 minutos para produzir uma solução clara. Ácido adípico (3,06 g, 20,95 mmol) foi adicionado, causando precipitação imediata. A suspensão foi agitada por 15 min. adicionais a 55°C e então *n*-heptano (164 mL) foi adicionado e a mistura foi esfriada à temperatura ambiente. O sólido foi coletado por filtração a vácuo e lavado com *n*-heptanos (200 mL) para produzir 15,62 g (85%) do composto 5 como um sólido branco. $[M+H]^+$ 373,23; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,80-3,64 (br s, 2H), 3,14 (br s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (quint, 2H), 1,62 (m, 2H); Elementos encontrados (calc) C 53,73 (53,92), H 5,61 (5,66), N 18,62 (18,86), S 7,11 (7,20).

EXEMPLO 8

EXPERIMENTOS EM MICROESCALA PARA PRODUZIR OS SAIS DO COMPOSTO

1

Experimentos em microescala foram realizados individualmente, e envolveram geralmente a preparação de uma

solução contendo quantidades equimolares de Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{2-[2-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-amina (Composto 2, a partir de 125 mg/mL de solução estoque em metanol, ou em resíduo oleoso do mesmo) e ácido em um solvente adequado (metanol, acetonitrila, tetrahidrofurano, acetato de etila, metil tert-butil éter (MTBE), tolueno, e misturas desses), seguido da adição de um segundo solvente adequado ou antissolvente para facilitar a precipitação, e/ou evaporação (lenta, rápida ou repentina), opcionalmente acompanhado por sonificação. Nos modos de avaporação lenta e rápida, o frasco da amostra foi coberto com papel alumínio furado com um buraco pequeno ou grande (respectivamente) e deixou-se evaporar vagorosamente a temperatura ambiente; no modo de evaporação repentina (flash), o frasco foi coberto com papel de alumínio furado com um buraco grande e deixou-se evaporar rapidamente a temperatura ambiente, e então foi colocado em evaporador rotativo. Os sólidos foram recuperados depois de vários períodos de tempo, que variaram de imediatamente até 3 dias após a precipitação e/ou evaporação, e caracterizados por técnicas conhecida do estado da técnica. Espera-se que uma filtração realizada com *N'*-(3-imidazol-1-il[1,2,4]tiadiazol-5-il)-*N'*-tiazol-2-ilmetil-propano-1,3-diamina renda resultados similares.

25 Hidrocloreto

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido hidroclórico em quantidades equimolares em acetato de etila, os sólidos precipitados e o solvente foram removidos por evaporação rápida e analisados.

30 Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido hidroclórico em quantidades equimolares em metanol e acetato de etila, evaporação repentina (flash) a ~30°C produziu um óleo, que foi redissolvido em acetato de etila. A evaporação

rápida a temperatura ambiente produziu um óleo que foi dissolvido em metanol e acetato de etila e esfriado rapidamente de $\sim 70^{\circ}\text{C}$ até a temperatura ambiente, produzindo sólidos que foram deixados em agitação durante a noite à temperatura ambiente antes de serem recuperados e analisados.

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido hidrolórico em quantidades equimolares em metanol, tanto a evaporação lenta à temperatura ambiente como a evaporação rápida à $\sim 30^{\circ}\text{C}$ produziu um óleo escuro.

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido hidrolórico em quantidades equimolares de 1:4 (etanol:acetato de etila), a solução da 48,4 mg/mL foi semeada com cristais dos produtos do experimento com metanol/acetato de etila e agitada durante a noite. Os sólidos foram recuperados por filtração, secados em forno a vácuo, e analisados.

Hidrobrometo

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido hidrobrômico em quantidades equimolares de metanol e acetato de etila, uma evaporação repentina a $\sim 30^{\circ}\text{C}$ produziu sólidos e óleo. A precipitação foi induzida pela adição de acetato de etila com sonificação, e sólidos foram imediatamente recuperados e analisados.

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido hidrobrômico em quantidades equimolares de metanol, uma evaporação lenta à temperatura ambiente produziu óleo e sólidos. A precipitação foi induzida pela adição de acetato de etila com sonificação, e os sólidos foram recuperados após um dia em solvente e analisados.

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido hidrobrômico em quantidades equimolares de metanol e metil tert-butil éter, uma evaporação repentina à temperatura ambiente produziu óleo e sólidos. A precipitação foi induzida

pela adição de EtOAc com sonificação, e os sólidos foram recuperados após 3 dias em solvente.

Oxalato

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido oxálico em quantidades equimolares em isopropanol, uma evaporação repentina a $\sim 30^{\circ}\text{C}$ produziu um óleo, que foi redissolvido no mesmo solvente. Uma evaporação rápida à temperatura ambiente ainda produziu um óleo. Similarmente, a combinação do Composto 1 e ácido oxálico em quantidades equimolares em metanol seguido de evaporação lenta à temperatura ambiente produziram um óleo.

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido oxálico em quantidades equimolares em 10:1 de éter metil tert-butil: metanol, a precipitação foi efetivada pela adição de solvente anti-solvente a 60°C . Uma evaporação lenta produziu óleo e sólidos (muito pouco para análise).

Acetato

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido acético em quantidades equimolares em isopropanol, uma evaporação repentina a $\sim 30^{\circ}\text{C}$ produziu óleo, que foi redissolvido no mesmo solvente. Uma evaporação rápida à temperatura ambiente ainda produziu um óleo. Similarmente, a combinação do Composto 1 e ácido acético em quantidades equimolares em metanol seguido de evaporação lenta à temperatura ambiente produziram um óleo. Similarmente, a combinação do Composto 1 e ácido acético em quantidades equimolares de 15:1 metil tert-butil éter: metanol produziu um óleo.

Fosfato

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido fosfórico em quantidades equimolares em metanol e isopropanol, a adição de solvente-antisolvente produziu um sólido que foi perdido durante a filtração.

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido

fosfórico em quantidades equimolares em metanol, uma evaporação lenta à temperatura ambiente produziu um óleo.

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido fosfórico em quantidades equimolares em 10:3 de tolueno:metanol, resfriados lentamente de ~80°C à temperatura ambiente resultou em um óleo. A evaporação repentina subsequente a ~40°C também produziu um óleo.

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido fosfórico em quantidades equimolares em 15:4 de cloreto de metileno: metanol, a precipitação ocorreu a ~50°C. Evaporação lenta à temperatura ambiente produziu um óleo.

Hipurato

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido hipúrico em quantidades equimolares em acetonitrila, a evaporação repentina a ~30°C produziu um óleo, que foi redissolvido no mesmo solvente. A evaporação rápida à temperatura ambiente ainda produziu um óleo. Similarmente, a combinação do Composto 1 e ácido hipúrico em quantidades equimolares em metanol seguido de evaporação lenta à temperatura ambiente produziu um óleo.

A combinação do Composto 1 e ácido hipúrico em quantidades equimolares em 15:1 de éter metil tert-butil: metanol seguido da adição de solvente-antisolvente resultou em uma solução turva. A evaporação rápida à temperatura ambiente produziu um óleo.

Seguindo a combinação do Composto 1 e ácido hipúrico em quantidades equimolares em 10:1 de nitrometano:metanol, o resfriamento lento de ~90°C para a temperatura ambiente com o frasco aberto produziu uma solução laranja. A evaporação rápida à temperatura ambiente ainda estava em andamento.

EXEMPLO 9

EXPERIMENTO EM MICROPLACA PARA PRODUZIR OS SAIS DO COMPOSTO 2

Experimentos foram realizados em microplacas com fundo de polipropileno com 96 cavidades. Aliquotas de 50µL de uma solução estoque de aproximadamente 40 mg/mL de *N'*-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-*N*-(3-imidazol-1-il-

5 [1,2,4]tiadiazol-5-il)-*N*-metil-propano-1,3-diamina (Composto 1) em metanol foram adicionados nas cavidades da microplaca, que foi evaporadas em evaporador Centrivap por cerca de 2 minutos para remover o excesso de metanol deixando aproximadamente 2 mg de base livre do composto. 15 µL de
10 metanol foi adicionado em cada cavidade, seguido por 55,9 µL de uma solução 0,1 M de ácido carboxílico em metanol, e deixou-se a placa evaporar por uma noite. Porções de 50µL de metanol, 95:5/etanol:H₂O, isopropanol, e cloreto de metileno foram então adicionados. A microplaca foi vedada e mantida em
15 aproximadamente 55°C por aproximadamente 3 horas e esfriada à temperatura ambiente. Subseqüentemente, deixou-se o solvente evaporar em uma capela. As amostras foram então recuperadas e examinadas usando as técnicas padrão, conhecidas no estado da técnica.

20 Quantidades adicionais de sais de hidrocloreto, acetato e adipato do Composto 2 foram preparados para caracterização por técnicas conhecidas no estado da técnica, incluindo XRPD.

Hidrocloreto

25 O composto 2 de base livre (157,49 mg) foi reagido com uma solução 0,1 M de HCl (4360 L) a 55°C em etanol absoluto. Um volume igual de antisolvente (heptano) foi adicionado à solução reagente a 55°C com agitação. Deixou-se a solução alcançar a temperatura ambiente e os sólidos foram
30 então filtrados e recuperados (rendimento de 36%).

Uma segunda tentativa foi feita tomando o Composto 2 de base livre (136,46 mg) e foi aquecido até 55°C em etanol absoluto. Um leve excesso de solução HCl 1,0 M em éter dietil

foi adicionado (405 L) depois de deixar a solução alcançar a a temperatura ambiente. Um volume igual de antisolvente (éter dietila) foi adicionado à solução reagente a temperatura ambiente com agitação. Os sólidos foram filtrados e recuperados (rendimento de 68%).

Uma terceira tentativa foi feita tomando o Composto 2 de base livre (246,45 mg) e aquecendo a 55°C e dissolvendo em isopropanol. Um leve excesso de solução HCl 1,0 M em éter dietila (730 L) foi adicionado depois de deixar a solução alcançar a a temperatura ambiente. Dois volumes de antisolvente (hexanos) foram adicionados à solução reagente a temperatura ambiente com agitação. Os sólidos foram filtrados e recuperados (rendimento de 87,1%).

Acetato

O Composto 2 de base livre (121,15 mg) foi reagido com um leve excesso de solução de ácido cético 0,1 M (3354 L) a 55°C. Deixou-se esta solução alcançar à temperatura ambiente e evaporar vagarosamente durante a noite. A solução remanescente foi evaporada rapidamente. O material sólido foi dissolvido em etanol e um volume igual de antisolvente (heptano) foi adicionado à solução de 55°C com agitação. Deixou-se esta solução alcançar à temperatura ambiente e os sólidos foram então filtrados e recuperados (rendimento de 18%).

Uma segunda tentativa foi feita tomando o Composto 2 de base livre e aquecendo a 55°C e dissolvendo em etanol. Um leve excesso de ácido acético 0,1 M foi adicionado. Dois volumes de antisolvente (heptano) foi adicionado a solução a 55°C com agitação. Não houve precipitação.

Uma terceira tentativa foi feita tomando o composto 2 de base livre (161,01 mg) e aquecendo-o a 55°C e dissolvendo-o em isopropanol. Um leve excesso de solução de ácido cético 0,1 M em isopropanol foi adicionado. Dois

volumes de antisolvente (hexanos) foram adicionados à solução a 55°C com agitação. Deixou-se a solução alcançar a temperatura ambiente e os sólidos foram então filtrados e recuperados (rendimento de 84,9%).

5 Adipato

O Composto 2 de base livre (174,13 mg) foi reagido com um leve excesso de solução de ácido adípico 0,1 M (4821 L) a 55°C com agitação em etanol absoluto. Deixou-se a solução esfriar a temperatura ambiente e evaporar vagarosamente durante um dia inteiro. A solução remanescente foi evaporada no rotovap para secar. O material sólido foi dissolvido em etanol a 55°C e um volume igual de antisolvente foi adicionado. Deixou-se a solução alcançar temperatura ambiente. Os sólidos foram então filtrados e recuperados
15 (rendimento de 49,7%).

O Composto 2 de base livre foi reagido com metade de um equivalente de solução de ácido adípico 0,1 M (1700 iL) a 55°C com agitação em etanol absoluto. Dois volumes de antisolvente (heptano) foram adicionados à solução a 55°C. Deixou-se a solução esfriar vagarosamente à temperatura ambiente. Os sólidos que precipitaram da solução foram filtrados e recuperados (rendimento de 99,9%).

EXEMPLO 10

ANÁLISE DE DIFRAÇÃO DE POR RAIOS-X EM PÓ DOS COMPOSTOS 1 E 2

25 A análise de difração por raios-X em pó da microplaca foi realizada usando um difratômetro de Bruker D-8 Discover e o Sistema de Detecção de Difração da Área Geral de Bruker (GADDS, v. 4.1.14). Um raio incidente de radiação CuK α foi produzido usando um tubo de foco fino (40 kV, 40 mA), um
30 espelho Göbel, e um colimador de furos duplos com 0,5 mm. As amostras foram posicionadas para análise segurando-as em um estágio de translação e movendo a amostra para a intersecção do raio incidente. As amostras foram analisadas em modo de

transmissão usando um ângulo de raio incidente (θ_1) de 7° e um ângulo detector constante (2θ) de 20° . O raio incidente foi escaneado em mais ou menos 6° em relação ao fundo normal e rasterizado sobre uma área de $0,4 \text{ mm} \times 0,4 \text{ mm}$ da amostra durante a análise. O escaneamento e a rasterização dos raios incidentes otimizam as estatísticas de orientação e maximizam o sinal de difração. Um obstáculo de raios foi usado para minimizar a dispersão de ar e a interferência do ângulo incidente em ângulos baixos. Padrões de difração foram coletados em 50 segundos usando o detector de área Hi-Star localizado a $14,94 \text{ cm}$ da amostra e processado usando GADDS. A intensidade na imagem de padrão de difração de GADDS foi integrado de 2° a 37° 2θ e de 167° a -13° qui usando um tamanho de grau de $0,04^\circ$ 2θ . Os padrões integrados mostram a intensidade de refração como uma função de 2θ . Antes da análise um padrão de 640c SRM de silício NIST foi analisado para verificar se a posição do pico Si111 está dentro de mais ou menos $0,05^\circ$ 2θ do valor certificado pelo NIST, $26,441^\circ 2\theta$. A intensidade do raio incidente foi verificada como sendo $>30\%$ da intensidade gerada pelo tubo novo instalado. Essas análises foram realizadas sob condições não-cGMP.

As análises de difração por raios-X em pó (XRDP) de sais aprimorados foram realizadas usando um difratômetro de raios-X Shimadzu XRD-6000, usando radiação $\text{CuK}\alpha$. O instrumento é equipado com um longo tubo de raios X de foco fino. A voltagem e amperagem do tubo foram ajustadas para 40 kV e 40 mA , respectivamente. As aberturas de divergência e dispersão foram ajustadas em 1° e a abertura de recepção foi ajustada para $0,15 \text{ mm}$. A radiação difracionada foi detectada por um detector de cintilação NaI. Foi usado um escaneamento contínuo θ - 2θ em $3^\circ/\text{min}$ ($0,4 \text{ segundos}/0,02^\circ$) de $2,5$ a $40^\circ 2\theta$. Um padrão de silício foi analisado para verificar o alinhamento do instrumento. Os dados foram coletados e

analizados usando XRD-6000 v .4.1. Amostras foram preparadas para análise pela colocação em um suporte de amostras.

A Figura 2 compara os padrões XRPD obtidos no material a partir da tentativa de escalamento (scale-up) do sal hidrocloreto ao material obtido com o uso do mesmo sistema de solvente da microplaca. Embora outros padrões também tenham sido observados na placa, a similaridade desses padrões indica que a mesma forma sólida foi preparada.

EXEMPLO 11

10 RESOLUÇÃO ESTRUTURAL E ESTEREOQUÍMICA DO COMPOSTO 2 USANDO CRISTALOGRAFIA POR RAIOS-X

O sal do ácido hidrocloreto do Composto 2 foi usado neste experimento em vez do Composto 2 devido à inadequabilidade dos cristais do Composto 2 para a
15 determinação da estrutura por raios-X. A amostra submetida à análise continha blocos retangulares numerosos, grandes e bem formados. Um desses blocos foi aparado nas dimensões 0,4 x 0,4 x 0,3 mm³, coberto com óleo mineral, colocado sobre um laço de nylon e resfriado a 100 K no estágio de goniômetro de
20 um difratômetro Bruker com plataforma de 3 eixos equipado com um detector APEX e um dispositivo de baixa temperatura Krvoflex. Todo software usado na coleta, processamento e refinamento de dados subsequente está contido nas livrarias mantidas pela Bruker-AXS. Madison, WI.

25 Das sessenta exposições escolhidas ao acaso, tomadas em três seqüências, das vinte exposições a intervalos de 0,3 deg, foi possível designar o cristal unicamente ao sistema de cristal triclinico com as dimensões de células unitárias relatadas. O grupo e espaço centrossimétrico P-1 foi
30 inicialmente escolhido com base na distribuição estatística de E-valores e verificado pelos resultados do processamento de dados posterior. O volume da célula unitária indicou que ela contém duas moléculas.

Um hemisfério inteiro de dados foi coletado a 100 K produzindo 6,357 reflexões das quais 3,795 eram cristalograficamente independentes sob simetria triclinica fornecendo uma redundância de até duas vezes em cobertura e um fator R de fusão muito baixo. Os dados foram processados primeiro pelo SAINT, um programa que integrou a 1.800 exposições individuais e prepara uma lista das reflexões e intensidades. Foram feitas correções para absorção, polarização e distorção Lorenziana usando SADABS. A estrutura foi resolvida usando métodos diretos (TREF) e mapas de diferença subsequentes foram usados para localizar todos os átomos que não o hidrogênio. O refinamento usando rotinas de SHELXTL para um modelo que incorpora parâmetros termais anisotrópicos para todos os átomos não-hidrogênio e para átomos de hidrogênio como sendo as contribuições isotrópicas idealizadas resultou em uma estrutura final com resíduos e parâmetros de ligação do esd muito baixos. A Tabela 1 apresenta os dados do cristal e o refinamento da estrutura para o sal de hidrocloreto do Composto 2. A Tabela 2 apresenta as coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e os parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o sal de ácido hidrocloreto do Composto 2. U(eq) é definida como um terço do traço do tensor U_i ortogonalizado. A Tabela 3 apresenta os ângulos de ligação para o Composto 2.

Tabela 1

Código de Identificação	Composto 2 Sal de Ácido Hidroclorídrico
Fórmula Empírica	$C_{17}H_{21}ClN_6O_2S$
Peso da Fórmula	408,91
Temperatura	100(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 $\text{\AA}$
Sistema Cristalino	Triclinico
Grupo Espacial	p-1

Dimensões Unitárias das Células	a=6 35 16(14); Å α =96,898(3)° b=8 4820(18); Å β =92,819(3)° c=16987(4); Å γ =91,726(3)°
Volume	906.8(3) Å ³
Z	2
Densidade (calculada)	1, 498 g/cm ³
Coeficiente de Absorção	0,353 mm ⁻¹
F(000)	428
Tamanho do Cristal	0,40 x 0,40 x 0,30 mm ³
Alcance Teta para coleção de dados	2,42 a 28.13°
Alcance dos Índices	-8≤h≤8, -10≤k≤11, -22≤l≤18
Reflexões Coletadas	6357
Reflexões Independentes	3795 [R(int) = 0,0197]
Completude para theta = 28,13°	85,40%
Correção da Absorção	Nenhuma
Transmissões Max. e min.	0,9015 and 0,8716
Método de Refinamento	Quadrados mínimos em matriz completa em F ²
Data/Restrições/Parâmetros	3795 / 0 /252
Excelência de ajuste em F2	1, 053
Índices R Final [1>2sigma(1)]°	R1 = 0 0382, wR2 = 0,1058
Índices R (Todas amostras)	R1 = 0 0398, wR2 = 0,1072
Matéria Orgânica, pico e mínimo	0,585 e -0,606 e Å ³

Tabela 2

	x	y	z	U(eq)
CI(1)	1041(1)	2307(1)	-330(1)	14(1)
S(1)	12382(1)	921(1)	-872(1)	18(1)
O(1)	4010(2)	8243(1)	-5240(1)	17(1)
O(2)	1647(2)	7877(1)	-4284(1)	19(1)
N(1)	5925(2)	2884(2)	-3048(1)	15(1)
N(2)	9018(2)	-559(2)	-1724(1)	15(1)
N(3)	8507(2)	1398(2)	-642(1)	15(1)
N(4)	11875(2)	2242(2)	-105(1)	18(1)
N(5)	8923(2)	3343(2)	481(1)	16(1)
N(6)	6525(2)	4540(2)	1220(1)	22(1)
C(1)	2192(3)	8900(2)	-4861(1)	18(1)
C(2)	3914(2)	6233(2)	-3520(1)	16(1)
C(3)	3478(2)	7126(2)	-4122(1)	15(1)
C(4)	4904(2)	7342(2)	-4695(1)	14(1)
C(5)	6850(2)	6682(2)	-4694(1)	16(1)
C(6)	7337(2)	5789(2)	-4072(1)	16(1)
C(7)	5911(2)	5563(2)	-3495(1)	15(1)
C(8)	6497(2)	4613(2)	-2833(1)	16(1)
C(9)	6425(3)	1959(2)	-2375(1)	16(1)

C(10)	6119(3)	186(2)	-2630(1)	17(1)
C(11)	6766(2)	-762(2)	-1952(1)	16(1)
C(12)	10513(3)	-1307(2)	-2262(1)	19(1)
C(13)	9710(2)	513(2)	-1122(1)	14(1)
C(14)	9822(3)	2300(2)	-103(1)	15(1)
C(15)	6828(3)	3485(2)	615(1)	20(1)
C(16)	8531(3)	5124(2)	1493(1)	20(1)
C(17)	10024(3)	4402(2)	1047(1)	18(1)

Tabela 3

Ligação	Comprimento da ligação e ângulo	Ligação	Comprimento da ligação e ângulo
S(1)-N(4)	1.6651(15)	C(13)-N(2)-C(11)	120.78(13)
S(1)-C(13)	1.7428(16)	C(2)-N(2)-C(11)	118.33(14)
O(1)-C(4)	1.3813(19)	C(13)-N(3)-C(14)	106.94(14)
O(1)-C(1)	1.4436(19)	C(14)-N(4)-S(1)	105.95(12)
O(2)-C(3)	1.3746(19)	C(15)-N(5)-C(17)	107.03(14)
O(2)-C(1)	1.433(2)	C(15)-N(5)-C(14)	127.29(15)
N(1)-C(9)	1.490(2)	C(17)-N(5)-C(14)	125.67(14)
N(1)-C(8)	1.498(2)	C(15)-N(6)-C(16)	105.11(15)
N(2)-C(13)	1.332(2)	O(2)-C(1)-O(1)	106.59(12)
N(2)-C(12)	1.457(2)	C(3)-C(2)-C(7)	116.83(14)
N(2)-C(11)	1.463(2)	C(2)-C(3)-O(2)	128.09(14)
N(3)-C(13)	1.327(2)	C(2)-C(3)-C(4)	122.16(14)
N(3)-C(14)	1.356(2)	O(2)-C(3)-C(4)	109.71(14)
N(4)-C(14)	1.307(2)	C(5)-C(4)-O(1)	128.33(15)
N(5)-C(15)	1.367(2)	C(5)-C(4)-C(3)	122.35(15)
N(5)-C(17)	1.383(2)	O(1)-C(4)-C(3)	109.29(14)
N(5)-C(14)	1.403(2)	C(4)-C(5)-C(6)	116.19(15)
N(6)-C(15)	1.305(2)	C(7)-C(6)-C(5)	121.79(15)
N(6)-C(16)	1.390(2)	C(6)-C(7)-C(2)	120.66(15)
C(2)-C(3)	1.366(2)	C(6)-C(7)-C(8)	120.28(14)
C(2)-C(7)	1.407(2)	C(2)-C(7)-C(8)	119.06(14)
C(3)-C(4)	1.387(2)	N(1)-C(8)-C(7)	111.76(13)
C(4)-C(5)	1.372(2)	N(1)-C(9)-C(10)	111.12(13)
C(5)-C(6)	1.400(2)	C(9)-C(10)-C(11)	110.95(14)
C(6)-C(7)	1.3.92(2)	N(2)-C(11)-C(10)	112.43(13)
C(7)-C(8)	1.500(2)	N3)-C(13)-N2)	125.66(15)
C(9)-C(10)	1.518(2)	N(3)-C(13)-S(1)	111.47(2)
C(10)-C(11)	1.529(2)	N(2)-C(3)-S(1)	122.87(2)
C(16)-C(17)	1.357(2)	N(4)-C(14)-N(3)	123.10(15)
N4)-S(1)-C(13)	92.50(7)	N(4)-C(14)-N(5)	118.81(15)
C(4)-O(1)-C(1)	104.26(12)	N(3)-C(14)-N(5)	118.09(14)
C(3)-O(2)-C(1)	104.59(12)	N(6)-C(15)-N(5)	111.85(15)
C(9)-N(1)-C(8)	111.43(13)	C(17)-C(16)-N(6)	110.75(15)
C(13)-N(2)-C(12)	119.71(14)	C(16)-C(17)-N(5)	105.26(15)

EXEMPLO 12

ANÁLISE DE ABSORÇÃO/DESABSORÇÃO DE UMIDADE PARA
HIGROSCOPICIDADE DO COMPOSTO 2

Dados de absorção/desabsorção de umidade (Figura 3) mostram uma perda de peso inicial para o Composto 2, de aproximadamente 0,16% sobre equilíbrio a 5% de RH. Este peso foi gradualmente recobrado em aproximadamente 75% de RH com um ganho de peso total de aproximadamente 0,64% a 95% de RH. Mais peso foi ligeiramente perdido durante a desabsorção com pouca histerese. Este comportamento indica que o material não é higroscópico.

Ensaio de Atividade Biológica

10 Fonte de Enzima

A fonte da enzima óxido nítrico sintase (NOS) pode ser gerada de vários modos incluindo a indução de iNOS endógeno usando citocinas e/ou lipopolisacarídeos (LPS) em vários tipos de células conhecidas do estado da técnica. Alternativamente, o gene que codifica a enzima pode ser clonado e a enzima pode ser gerada em células via expressão heteróloga de um plasmídeo de expressão transitória ou estável com características desejáveis para a expressão de proteínas, conforme o conhecimento do estado da técnica. A atividade enzimática (produção de óxido nítrico) é independente de cálcio para iNOS, embora as isoformas constitutivas de NOS, nNOS e eNOS, tornem-se ativas com a adição de vários co-fatores adicionados ao meio celular ou extraídos como é bem conhecido na técnica. As enzimas especificadas na Tabela 1 foram expressas em células HEK293 transitoriamente transfectadas com a isoforma NOS indicada.

Ensaio DAN

A principal via metabólica para o óxido nítrico é a do nitrato e nitrito, que são metabólitos estáveis dentro da cultura de tecidos, tecido, plasma e urina (S Moncada, A Higgs, N Eng J Med 329, 2002 (1993)). Estudos de investigação em humanos têm demonstrado que talvez 50% do total do nitrato/nitrito do corpo se origina do substrato para a

síntese de NO, a L-arginina (PM, Rhodes, AM Leone, PL Francis, AD Struthers, S Moncada, Biomed Biophys Res. Commun. 209, 590 (1995); L Castillo et al., Proc Natl Acad Sci USA, 90, 193 (1993). Embora o nitrato e o nitrito não sejam, ,
 5 medidas do NO biologicamente ativo, amostras do plasma e da urina obtidas de indivíduos após um período adequado de jejum, e opcionalmente após a administração de uma dieta controlada (nitrato inferior/arginina inferior), permitem o uso do nitrato e do nitrito como um índice da atividade de NO
 10 (C Baylis, P Vallance, Curr Opin Nephrol Hypertens 7, 59 (1998)).

O nível de nitrato e nitrito de uma espécie pode ser quantificado por qualquer método conhecido do estado da técnica, que forneça sensibilidade e reprodutibilidade
 15 adequadas. Uma variedade de protocolos também tem sido descrita para detectar e quantificar os níveis de nitrato e nitrito em fluidos biológicos por cromatografia de íon (por exemplo, SA Everett et al., J Chromatogr. 706, 437 (1995); JM Monaghan et al. J Chromatogr. 770, 143 (1997)), cromatografia
 20 líquida de alta performance (por exemplo, M Kelm et al., Cardiovasc. Res. 41, 765 (1999)), e eletroforese capilar (MA Friedberb et al., J Chromatogr. 781, 491 (1997)). Por exemplo, o 2,3-diaminonaftaleno reage com o cátion nitrosônio que forma espontaneamente do NO para formar o produto
 25 fluorescente 1H-naftotriazol. Usando o 2,3-diaminonaftaleno ("DAN"), pesquisadores têm desenvolvido um ensaio rápido, quantitativo fluorométrico que pode detectar a partir de 10 nM a 10 µM de nitrito e é compatível com um formato de microplaca com cavidades múltiplas. O DAN é um reagente
 30 fotométrico e fluorométrico altamente seletivo para Se e íon nitrito. O DAN reage com o íon nitrito e produz naftotriazol fluorescente (MC Carré et al., Analusis 27, 835-838 (1999)). A Tabela 1 apresenta os resultados do teste de vários

compostos da presente invenção usando o ensaio DAN.

Um espécime pode ser processado antes da determinação do nitrato ou nitrito, conforme é requerido pelo método de quantificação, ou para melhorar os resultados, ou para a conveniência do investigador. Por exemplo, o processamento pode envolver centrifugação, filtração ou homogeneização da amostra. Se a amostra é o sangue todo, o sangue pode ser centrifugado para remover as células e o ensaio de nitrato ou nitrito pode ser realizado no plasma ou fração sérica. Se a amostra é tecido, o tecido pode ser dispersado ou homogeneizado para qualquer método conhecido no estado da técnica, antes da determinação do nitrato ou nitrito. Pode ser preferível remover as células e outros fragmentos por centrifugação ou outro método e determinar o nível de nitrato ou nitrito usando apenas a porção fluida da amostra, ou a fração fluida extracelular da amostra. A amostra pode também ser preservada para determinação posterior, por exemplo, por congelamento de amostras de urina ou plasma. Quando apropriado, podem ser introduzidos aditivos dentro do espécime para preservar ou melhorar suas características para uso no ensaio de nitrato ou nitrito.

O "nível" de nitrato, nitrito, ou outro produto relacionado ao NO geralmente se refere à concentração (em moles por litro, micromoles por litro, ou outras unidades adequadas) de nitrato ou nitrito no espécime, ou na porção fluida do espécime. No entanto, outras unidades também podem ser usadas para expressar o nível de nitrato ou nitrito. Por exemplo, uma quantidade absoluta (em microgramas, miligramas, nanomoles, moles ou outras unidades adequadas) pode ser usada, particularmente se a quantidade se refere a uma quantidade constante (por ex., gramas, quilogramas, mililitros, litros, outras unidades adequadas) dos espécimes sob consideração. Vários kits são comercialmente disponíveis

e podem ser usados. Os resultados são mostrados na Tabela 4, abaixo.

Tabela 4

Composto #	EC ₅₀ hiNOS	EC ₅₀ heNOS	EC ₅₀ hnNOS
Composto 1	< 1µM	>10µM	>1µM
Composto 2	< 1µM	>10µM	> 1µM

Esta Tabela é adaptada da Tabela 1 da Publicação de pedido de patente americano nº US2005/0116515A1, a qual está aqui incorporada a título de referência em sua totalidade.

Ensaio In Vivo

Teste Carragena

A injeção subcutânea de carragena na pata posterior de um rato induz a uma forte inflamação e dor. A resposta inflamatória inicia-se após 1 a 2 horas da aplicação da injeção de carragena e persiste ao menos por cinco horas após a inoculação. Além disso, a pata posterior inflamada do rato é sensível tanto a estímulos nocivos (hiperalgesia) ou inócuos (alóginos), comparativamente à outra pata posterior. Os compostos podem ser avaliados neste modelo tanto para atividades anti-hiperalgésicas quanto antiinflamatórias. Um aumento geral no limiar ou no tempo de resposta em seguida à administração da substância sugere eficácia analgésica. Da mesma forma, uma redução geral do inchaço na pata após a administração da substância também sugere eficácia antiinflamatória. É possível que alguns compostos possam afetar a pata inflamada e não afetar as respostas na pata lateral.

Realizações dos testes de edema na pata com carragena foram realizados com materiais, reagentes e procedimentos descritos por Winter, et al., (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111,544 (1962)). Ratos Sprague-Dawley macho foram selecionados em cada grupo de forma que a média de peso fosse a mais próxima possível (175-200 g). Os ratos foram avaliados

pela sensibilidade a estímulos nocivos (beliscões, testes plantares) ou inócuos (placa fria, filamentos von Frey).

Em uma realização profilática, seguindo a determinação da resposta "pré-carrageneana", é administrada
5 uma injeção subplantar do composto teste ou placebo. Seguindo a determinação de resposta "pré-carrageneana", a pata posterior esquerda do rato é embrulhada em uma toalha do modo que sua pata posterior direita fique esticada. Uma hora depois, uma injeção subplantar de 100 μ L de uma solução a 1%
10 de carragena/salina estéril é injetada subcutaneamente na planta da pata posterior direita, similar. Três horas (e opcionalmente 5 horas) depois da injeção de carragena, os ratos são avaliados por sua responsividade a estímulos nocivos e inócuos e o volume da pata foi de novo mensurado.
15 Os limiares de retirada da pata e a média de inchaço em um grupo de animais tratados com o fármaco são comparados com aqueles do grupo de animais tratados com placebo, e a percentagem de inibição da dor e/ou edema é determinada (Otterness e Bliven, Laboratory Models for Testing NSAIDs, in
20 Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (J Lombardino, ed. 1985).

Em uma realização terapêutica, seguindo a determinação da resposta "pré-carrageneana", é administrada uma injeção subplantar de 100 μ L de uma solução a 1% de
25 carragena/salina estéril. Duas horas após a injeção de carragena, os ratos foram avaliados por sua responsividade a estímulos nocivos e inócuos e o volume da pata foi mensurado. Imediatamente após esse teste, é administrada uma injeção subplantar do composto teste ou placebo. Três horas e cinco
30 horas após a injeção de carragena (uma e três horas depois da injeção do composto/placebo), os ratos foram avaliados por sua responsividade a estímulos nocivos e inócuos e o volume da pata foi novamente mensurado. Os limiares de retirada da

pata e a média de inchaço em um grupo de animais tratados com o fármaco são comparados com aqueles do grupo de animais tratados com placebo, e a percentagem de inibição da dor e/ou edema é determinada.

5 Teste da formalina

Uma injeção subcutânea de formalina diluída na pata posterior de um rato induz a dor crônica. Para testar a eficácia dos agentes profiláticos e terapêuticos, os comportamentos relacionados a dor são observados por um
10 período de tempo após a introdução dos agentes. Mordida, arranhões e hesitação por medo são medidos para determinar a resposta ao composto do teste. Tipicamente, numerosos comportamentos de mordida e hesitação por medo são observados após a injeção de formalina ("forma aguda"), seguido de um
15 período de não atividade (10-15 minutos, "interfase"), seguido pelo ressurgimento do comportamento de dor para o restante do teste (15-60 minutos, "fase crônica"). Comparados com os ratos tratados com solução salina, o ratos tratados com um analgésico típico como a morfina mostram menos desses
20 comportamentos relacionados à dor.

Os ratos devem pesar entre 250-300 g e se tiverem resistência ao agente devem ser adaptados antes do teste. Ratos descartados podem ser usados se eles tiverem tido no mínimo 5 dias de recuperação, não tiverem efeitos residuais
25 de procedimentos prévios, e se estiverem dentro da faixa de peso. Fazer o teste entre as 8:00 e 2:00 para minimizar o período dos efeitos diários do teste.

Em uma realização profilática, foi administrada uma injeção subplantar do composto teste ou placebo. Uma hora
30 depois, uma injeção subcutânea de 50 µL de uma solução a 5% de formalina/salina estéril foi injetada. Os comportamentos relacionados à dor foram então avaliados conforme descrito acima.

Em uma realização terapêutica, foi administrada uma injeção subplantar de 50 μ L de uma solução a 5% de formalina/salina estéril. Quinze minutos após (durante a "interfase"), uma injeção subplantar do composto teste ou placebo foi administrado. Os comportamentos relacionados à dor foram então avaliados conforme descrito acima.

Teste da capsaicina

Injeções subcutâneas de capsaicina diluída na pata posterior de ratos produzem hiperalgesia, alodinia e dor transitória, mas pronunciada. Esses efeitos podem ser mitigados pelo pré-tratamento com um agente adequado, como um anestésico tópico ou analgésico, e a extensão dessa mitigação quantificada através da avaliação de comportamentos relacionados à dor, em resposta a estímulos nocivos ou inócuos, conforme descrito acima; ratos pré-tratados com um analgésico conhecido exibem menos comportamentos relacionados a dor e alodinia do que os controles. Desse modo, os compostos podem ser avaliados em relação a sua eficácia como analgésicos potenciais.

Ratos de Lewis machos, entre 180 e 250 gramas são usados. A pata posterior direita é mergulhada em um veículo (100% acetona) ou composto em veículo por 30 segundos e então deixa-se secar por 30 segundos. Para prevenir que o animal lamba o composto da pata, esta é envolvida duas vezes por um papel toalha. Aos 15 minutos após a aplicação do veículo ou composto, é injetado 0,1 mg em 10 μ L de capsaicina na pata posterior direita. A medida da alodinia é realizada de meia a 1 hora após a injeção.

Um procedimento para quantificar a alodinia mede a resposta comportamental do rato pela apresentação de filamentos de von Frey com diâmetro aumentado. Cada rato é colocado em uma gaiola pequena e limpa sobre uma tela elevada. Começando com 4,31, o filamento de Von Frey é

apresentado perpendicularmente à região médio-plantar da na
 pata posterior direita, com força suficiente para causar uma
 leve protrusão, por 6-8 segundos. Se a apresentação levanta a
 pata posterior ele não é considerado, pois muda a natureza do
 estímulo. Uma resposta positiva é observada se a pata é
 retirada rapidamente no começo e no final do estímulo. A
 perambulação é considerada uma resposta ambígua e a
 apresentação é repetida. Os estímulos são apresentados de
 modo consecutivo. Uma resposta positiva exigiria a
 apresentação do próximo filamento imediatamente mais fraco;
 de mesma forma, um mais forte não exigiria resposta alguma.
 As apresentações continuam até uma série de 6 respostas
 consecutivas depois que a primeira mudança é registrada.
 Então o próximo rato é testado. Este procedimento é padrão no
 estado da técnica para a medida da alodinia, mas qualquer
 outro método conhecido do estado da técnica que forneça
 sensibilidade e reprodutibilidade adequadas pode ser usado.

Cirurgia de Ligação do Nervo espinhal

A neuropatia do nervo da espinha dorsal nas raízes
 L5 e L6 pode ser induzida em ratos. Kim S.H. e Chung J.M., *An
 experimental model for peripheral neuropathy produced by
 segmental spinal nerve ligation in the rat*. Pain 50: 355-363
 (1992). A ligação estreita dessas raízes de nervos produz
 sintomas de dor neuropática crônica caracterizada por
 alodinia e hiperalgesia. A eficácia dos analgésicos
 potenciais sobre a alodinia e hiperalgesia pode ser avaliada
 em ratos em um protocolo e procedimento descrito e adaptado
 por T. Yaksh. Yaksh T. et al, *Physiology and Pharmacology of
 Pain Neuropathic*, Anesthesiology Clinics of North America,
 Vol. 14, Number 2 (1997) nas páginas 334 a 352.

Medindo o Volume da dor (Edema)

A inflamação ou edema pode ser quantificado pela
 medida do volume da pata (em ml), na medida em que uma

injeção de irritantes como o CFA i.pl. resulta em um aumento no volume da pata quando comparada a uma pata não injetada. Portanto, a medida do volume da pata é um método útil para a quantificação da capacidade dos tratamentos reduzirem a inflamação em ratos após a administração de agentes inflamatórios.

Este procedimento é realizado usando um pletismômetro UGO Basile, que mede o volume da pata em ml. O procedimento envolve preencher o aparato com a solução, e então calibrar o instrumento. A solução deve ser trocada a cada 2 a 3 dias, e a calibração deve ser confirmada cada vez que uma sessão do teste for conduzida. Instruções detalhadas sobre a operação do instrumento também estão incluídas no manual, não sendo necessários descrevê-las aqui.

O procedimento de medida do volume da pata é simples. Para cada animal, o instrumento deve primeiro ser zerado. Então a pata irritada do animal é colocada em um receptáculo de medição de modo que a pata inteira até a anca fique submersa. Quando a pata é submersa corretamente e os movimentos são restringidos, o pedal é pressionado. Esse pedal serve para dar o sinal para o instrumento medir a mudança em volume na câmara de medição (e, portanto o volume da pata) naquele momento. O animal é devolvido a sua gaiola, e o próximo animal é testado.

Ocasionalmente, o receptáculo de medida deve ser preenchido até a linha da tampa, uma vez que testes repetidos de animais diminuem gradualmente a quantidade de solução no instrumento, devido a solução que deixa o receptáculo nas patas do animal. O instrumento pode agora ser zerado e está pronto para o próximo uso.

As medidas do volume da pata geralmente são obtidas antes da introdução antiinflamatória (linha de base), e em vários pontos do tempo após a inflamação. Agentes como o CFA,

carragena e capsaicina podem ser usados, contudo, a inflamação causada por esses agentes ocorre em tempos diferentes.

Desafio LPS

5 A inibição da indução da iNOS pode ser quantificada via mudança LPS. Inflamação, edema, e o início de septicemia podem ser observados após a injeção de lipopolisacarídeos (LPS), uma substância produzida por bactérias Gram-negativas. Tem sido mostrado que a injeção de LPS induz a transcrição de
10 iNOS, levando a aumentos mensuráveis no iNOS e no NO. (Iuvone T et al., Evidence that inducible nitric oxide synthase is involved in LPS-mediated plasma leakage in rat skin through the activation of nuclear Factor- κ B, Br J Pharm 1998:123 1325-1330). Como descrito acima, o nível de óxido nítrico no
15 espécime pode ser quantificado por correlação com os níveis plasmáticos de nitrato ou nitrito via ensaios de quimioluminescência, fluorescência, e espectometria, ou por qualquer método conhecido do estado da técnica que forneça sensibilidade e reprodutibilidade adequadas, incluindo
20 aqueles descritos acima.

Ratos de Lewis machos pesando entre 150-250 gramas são usados nos estudos. Ratos podem entrar em jejum até 16 horas antes da administração de LPS. O livre acesso à água é mantido. Os compostos testes são administrados com LPS ou
25 sozinhos. Os compostos são dissolvidos no veículo de 0,5% Meticele/0,025%, Tween 20 ou 20% de encapsina para administração oral. Para dosagem intravenosa, os compostos são dissolvidos em solução salina ou 0,5-3%DMSO/20% encapsina. Os volumes da dose são de 1-2 ml para
30 administração oral e 0,3-1 ml para via intravenosa.

O LPS é injetado por via intravenosa (sob anestesia) ou intraperitoneal em salina estéril em uma dose entre 0,1-10mg/kg em um volume que não exceda 1 ml. A agulha

é de calibre 26-30. Após a injeção de LPS, os ratos geralmente exibem sintomas parecidos com os da gripe, principalmente os que envolvem falta de atividade e diarreia. Em experimentos de rotina, os ratos são sacrificados 1,5-6 horas após a injeção de LPS e um sangramento terminal é realizado sob anestesia para coletar amostras de 1-3 ml de sangue, e então os animais sofrem eutanásia por CO₂.

A seguinte Tabela 5 lista os compostos da presente invenção que foram testados de acordo com os ensaios acima mencionados.

Tabela 5

Composto	Dor Induzida por Formalina	Dor por Neuropatia de Chung	Dor por Inflamação por Carragena a 30mg/kg, (+), >40% inibição (-), <40% inibição	iNOS induzido por LPS In Vivo (+), ED ₅₀ <10 (-), ED ₅₀ >10	Alodinia por Capsaicina tópica (+), >15% inibição (-), <15% inibição
1	P<0,01 a 25 mg/Kg	P<0,001 a 25 mg/kg	+	+	+ a 0,5hr + a 1hr
2	P<0,001 a 50 mg/kg	P<0,001 a 25 mg/kg	-	+	+ a 0,5hr + a 1hr

Esta tabela é adaptada da Tabela 2 da publicação de pedido de patente americano n° US2005/0116515A1, a qual está aqui incorporada por referência em sua totalidade.

Solubilidade nos Solventes Selecionados

A solubilidade do acetato do Composto 2 foi investigada com relação ao potencial do processo e formulação de solventes. A solubilidade do acetato do Composto 2 foi avaliada por preparação de uma solução saturada do Composto 2 nos solventes selecionados, filtrando-se as amostras (0,22 µm), diluindo e determinando a concentração por padrão externo HPLC usando um ensaio de análise rápida. A solubilidade do acetato do Composto 2 em vários solventes e misturas de solventes é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6

Solvente	Solubilidade (mg/mL)
Água:Etanol:Propileno Glicol (40:40:20)	101
Água	44,6
Propileno Glicol	36,7
Metanol	58,3
Etanol	8,5
Isopropanol	3,7
Acetonitrilo(cianeto de metila)	2,1
Acetato de Etila	2,0
Diclorometano	10,0
Hexanos	0,003

Higroscopicidade

Os perfis de absorção/desabsorção do hidrocloreto do Composto 2, acetato do Composto 2, e adipato do Composto 2 são apresentados na Tabela 7. Os compostos foram primeiro equilibrados em umidade relativa a 5%, em que alguns mostraram uma perda de peso inicial. A umidade relativa foi então aumentada e medidas de peso foram tiradas a intervalos regulares. A mudança é dada com uma percentagem da amostra inicial.

O hidrocloreto do Composto 2 mostrou uma perda inicial de aproximadamente <1% sobre equilíbrio a 5% de RH. Este peso foi gradualmente recuperado em aproximadamente 75% de RH com um ganho de peso total de aproximadamente <5% a 95% de RH. Uma perda de peso levemente maior ocorreu durante a desabsorção com pouca histerese. Este comportamento indica que o material não é higroscópico.

O acetato do Composto 2 mostrou um ganho de peso mínimo sobre a faixa de 5 a 85% de umidade relativa (RH). Acima de 85% de RH, o acetato KD7040 ganhou peso substancial indicando que o composto é significativamente higroscópico em alta RH. A maior parte do peso foi perdida na desabsorção com menor histerese.

O adipato do composto 2 mostrou uma perda de peso

inicial de menos de 1% sobre equilíbrio a 5% de RH. Este peso foi gradualmente recuperado para aproximadamente 45% de RH com um total de peso ganho de 6% a 95% de RH. Essa quantidade de peso foi perdida sem histerese. Esse comportamento indica
5 que o material é higroscópico, especialmente à umidade elevada.

Tabela 7

Porcentagem Umidade Relativa (%)	Alteração de Peso (%), Composto 2 HCl		Alteração de Peso (%), Composto 2 Acetato		Alteração de Peso (%), Composto 2 Adipato	
	Absorção	Dessorção	Absorção	Dessorção	Absorção	Dessorção
5	<-1	<-2	<1	<1	<0	<0
15	<-1	<-1	<1	<1	<0	<0
25	<-1	<-1	<1	<1	<0	<0
35	<-1	<-1	<1	<1	<0	<0
45	<-1	<-1	<1	<1	<1	<1
55	<-1	<0	<1	<1	<1	<1
65	<0	<0	<1	<1	<1	<1
75	<0	<1	<1	<1	<2	<2
85	<1	<2	<3	<3	<3	<3
95	<5	<5	<5	<5	>6	>6

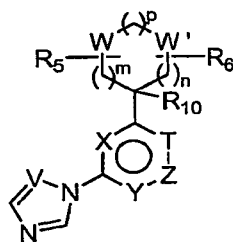
Da descrição anterior, um técnico no assunto pode facilmente confirmar as características essenciais desta
10 invenção e sem desviar do seu espírito e escopo podem fazer várias mudanças e modificações da invenção para adaptar a mesma a vários usos e condições.

REIVINDICAÇÕES

1. SAL DE ACETATO, caracterizado por ser de um inibidor de iNOS.

2. SAL, caracterizado por ser de um composto de

5 Fórmula II



II

em que:

T, V, X e Y são selecionados independentemente do grupo que consiste em CR⁴ e N;

Z é de um grupo que consiste em CR³ e N;

10 W e W' são selecionados independentemente do grupo que consiste em CH₂, CR⁷R⁸, NR⁹, O, N(O), S(O)_q, e C(O);

n, m e p são, independentemente um número inteiro de 0 a 5;

q é 0, 1 ou 2;

15 R³, R⁴, R¹⁰, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ e R¹⁸ são selecionados independentemente do grupo que consistem de hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila opcionalmente substituída, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, 20 heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído, ou R¹⁴ e R¹⁵ podem juntos formar uma carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído; ou R¹⁴ e R¹⁵ juntos 25 podem ser nulos, formando uma ligação adicional;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio,

halogênio, alquila opcionalmente substituída, alcóxi
 opcionalmente substituído, haloalquila, haloalcóxi, aralquila
 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,
 heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila
 5 opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído,
 alquino opcionalmente substituído, $-(O)N(R^{11})R^{12}$, $-$
 $P(O)[N(R^{11})R^{12}]_2$, $-SO_2NHC(O)R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})R^{12}$, $-$
 $NSO_2N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)NHSO_2R^{11}$, $-CH=NOR^{11}$, $-OR^{11}$, $-S(O)_t-R^{11}$, $-$
 $N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-$
 10 $[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{11}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-[C(O)OR^{11}]_2$,
 $-[C(R^{14})R^{15}]_rC(O)N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-$
 $N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_rR^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-OR^{11}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$,
 $-N(R^{11})C(O)N(R^{13})-[C(R^{14})R^{15}]_r-R^{12}$, $-C(O)-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{11})R^{12}$, $-$
 $N(R^{13})C(O)-L-(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-$
 15 $N(R^{11})C(O)N(R^{11})-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-L-R^{12}$, e $-L-$
 $C(O)N(R^{11})R^{12}$, ou R^5 e R^6 juntos podem formar uma arila
 opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente
 substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, ou
 heterocicloalquila opcionalmente substituída;

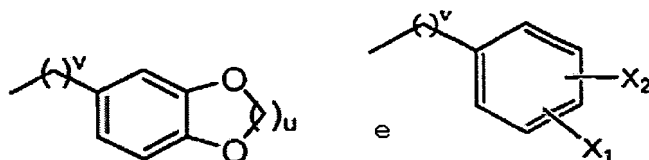
20 t é um número inteiro de 0 a 2;

r é um número inteiro de 0 a 5;

L é selecionado de um grupo que consiste em um
 grupo carbocíclico de 3- a 7- membros opcionalmente
 substituído, um grupo heterocíclico de 3 a 7 membros
 25 opcionalmente substituído, um grupo arila de 6 membros
 opcionalmente substituído, e um grupo heteroarila de 6
 membros opcionalmente substituído;

R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente de
 um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila
 30 opcionalmente substituída, haloalquila, haloalcóxi, aralquila
 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,
 heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila
 opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído,

alquino opcionalmente substituído, $-OR^{17}$, $-S(O)_tR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{16})C(O)N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)OR^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})$, e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)R^{18}$, R^{11} ou R^{12} pode ser definido
 5 por uma estrutura selecionada do grupo que consiste em

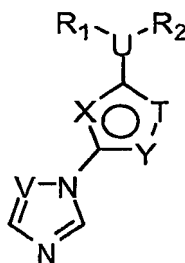


em que:

u e v são, independentemente, um número inteiro de
 0 a 3; e

X^1 e X^2 são independentemente selecionados de um
 10 grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi
 inferior, alquila inferior opcionalmente substituída, alcóxi
 inferior opcionalmente substituído, haloalquila inferior,
 haloalcóxi inferior, e peralquila inferior; ou X^1 e X^2
 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída,
 15 heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila
 opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila
 opcionalmente substituída;

ou de Fórmula IV



IV

em que:

20 T , X e Y são selecionados independentemente do
 grupo que consiste em CR^4 , N , NR^4 , S e O ;

U é CR^{10} ou N ;

V é CR⁴ ou N;

R¹ e R² são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, haloalquila, haloalcóxi, aralquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído, alquino opcionalmente substituído; - (O)N(R¹¹)R¹², -P(O)[N(R¹¹)R¹²]₂, -SO₂NHC(O)R¹¹, -N(R¹¹)SO₂R¹², -SO₂N(R¹¹)R¹², -NSO₂N(R¹¹)R¹², C(O)NHSO₂R¹¹, -CH=NOR¹¹, -OR¹¹, -S(O)_t-R¹¹, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)R¹³, -N(R¹¹)C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-C(O)OR¹¹, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-[C(O)OR¹¹]₂, -[C(R¹⁴)R¹⁵]_rC(O)N(R¹¹)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_rR¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)-C(O)N(R¹¹)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r, -N(R¹¹)S(O)_t, -C(O)N(R¹¹)R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-OR¹¹, -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹³)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-R¹², -C(O)-[-C(R¹⁴)R¹⁵]_r-N(R¹¹)R¹², -N(R¹³)C(O)-L-(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)-[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², -[C(R¹⁴)R¹⁵]_r-L-R¹², e -L-C(O)N(R¹¹)R¹²; ou R⁵ e R⁶ juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída; ou heterocicloalquila opcionalmente substituída;

t é um número inteiro de 0 a 2;

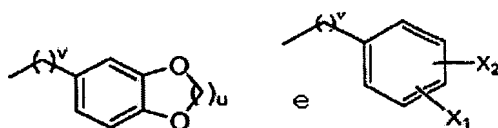
25 r é um número inteiro de 0 a 5;

L é selecionado de um grupo que consiste em um grupo carbocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, um grupo heterocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, um grupo arila de 6 membros opcionalmente substituído, e um grupo heteroarila de 6 membros opcionalmente substituído;

R⁴, R¹⁰, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ e R¹⁸ são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio,

halogênio, alquila opcionalmente substituída, haloalquila
 opcionalmente substituída, haloalcóxi, aralquila
 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,
 heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila
 5 opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído,
 alquino opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} podem juntos
 formar uma carbonila, carbociclo opcionalmente substituído ou
 heterociclo opcionalmente substituído; ou R^{14} e R^{15} juntos
 podem ser nulos, formando uma ligação adicional;

10 R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente de
 um grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila
 opcionalmente substituída, haloalquila, haloalcóxi, aralquila
 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,
 heteroarila opcionalmente substituída, heteroaralquila
 15 opcionalmente substituída, alqueno opcionalmente substituído,
 alquino opcionalmente substituído, $-OR^{17}$, $-S(O)_tR^{17}$, $-$
 $[C(R^{14})R^{15}]_r-C(O)OR^{17}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-$
 $N(R^{16})C(O)N(R^{17})R^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)OR^{18}$, $-[C(R^{14})R^{15}]_r-$
 (R^{17}) , e $-[C(R^{14})R^{15}]_r-N(R^{17})C(O)R^{18}$; ou R^{11} ou R^{12} pode ser
 20 definido por uma estrutura selecionada do grupo que consiste
 em



em que:

u e v são, independentemente, um número inteiro de
 0 a 3; e

25 X^1 e X^2 são independentemente selecionados de um
 grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, acilóxi
 inferior, alquila inferior opcionalmente substituída, alcóxi
 inferior opcionalmente substituído, haloalquila inferior,
 haloalcóxi inferior, e peraloalquila inferior; ou X^1 e X^2
 30 juntos podem formar uma arila opcionalmente substituída,

cicloalquila opcionalmente substituída, ou heterocicloalquila opcionalmente substituída.

3. SAL, de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a dita fórmula é a Fórmula II.

5 4. SAL, de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito composto é o Composto 1.

5. SAL, de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a dita fórmula é a Fórmula IV.

10 6. SAL, de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o dito sal é selecionado de um grupo que consiste em hidrocloreto, hidrobrometo, acetato, trifluoroacetato, adipato, oxalato, fosfato, e hipurato.

15 7. SAL, de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o dito sal é selecionado do grupo que consiste em hidrocloreto, acetato, e adipato.

8. SAL, de acordo com a Reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o dito sal é o acetato.

20 9. SAL, de acordo com a Reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o dito composto é o Composto 1.

10. SAL, de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o dito composto é o Composto 2.

25 11. SAL, caracterizado por ser N'-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-N-metil-propano-1,3-diamino.

12. SAL, de acordo com a Reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o sal é selecionado do grupo
30 que consiste em hidrocloreto, acetato, e adipato.

13. SAL, caracterizado por ser acetato de N'-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-N-metil-propano-1,3-diamino.

14. SAL, caracterizado por ser hidrocloreto de N'-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-N-metil-propano-1,3-diamino.

5 15. SAL, caracterizado por ser adipato de N'-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-(3-imidazol-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-N-metil-propano-1,3-diamino.

16. SAL, de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ser formulado para administração tópica.

10 17. SAL, de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por ser para uso como um medicamento.

18. SAL, de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por ser útil para o tratamento ou prevenção de uma doença mediada por iNOS.

15 19. MÉTODO PARA ALCANÇAR UM EFEITO EM UM PACIENTE, caracterizado pelo fato de que abrange a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva do sal a um paciente, de acordo com a Reivindicação 2, em que o efeito é selecionado de um grupo que consiste da inibição da iNOS e tratamento de uma doença mediada por iNOS.

20 20. MÉTODO, de acordo com a Reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a dita doença é selecionada de um grupo que consiste em inflamação, dor inflamatória, dor neuropática, neuralgia pós-herpética, dor pós-cirúrgica, e doença ocular.

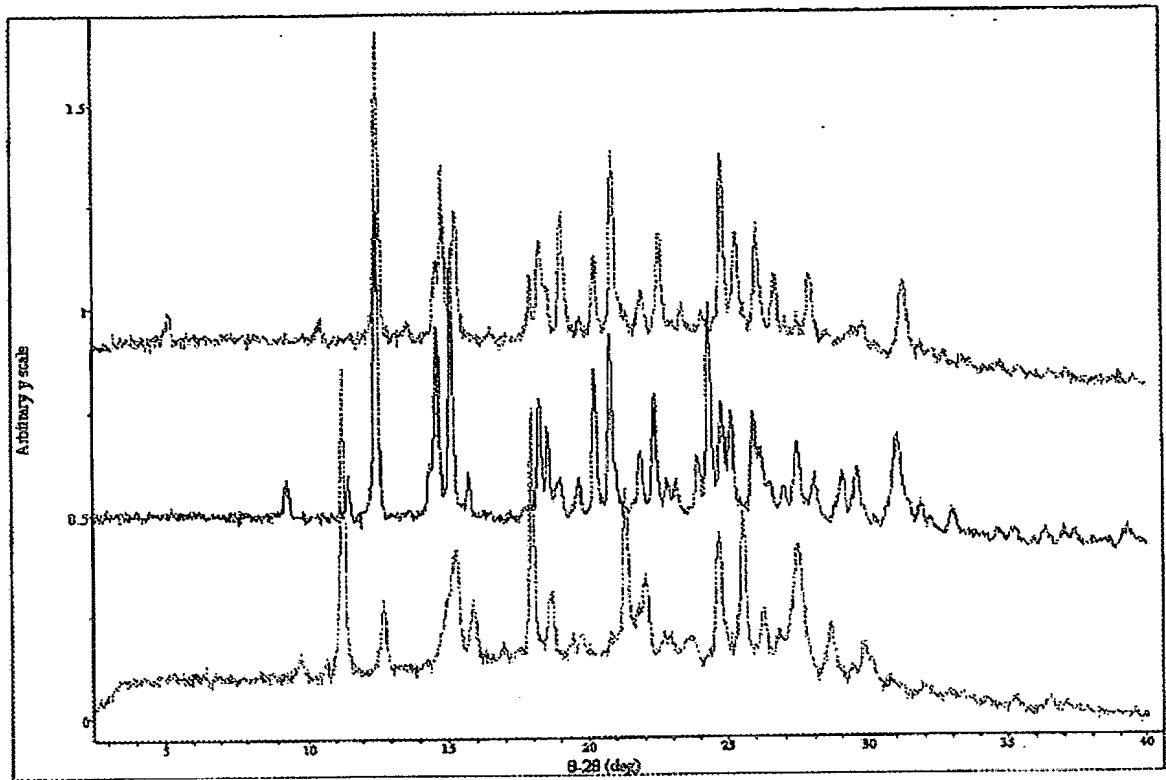


FIG. 1

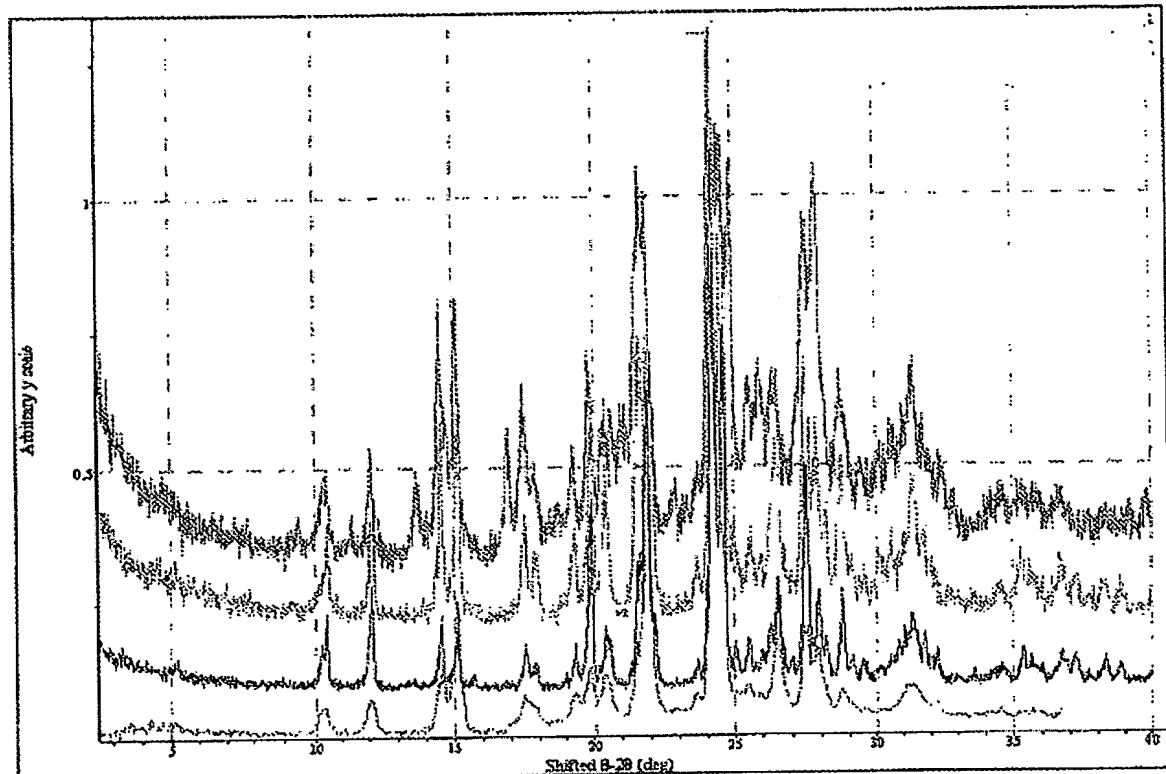


FIG. 2

RESUMO

SAL DE ACETATO E MÉTODO PARA ALCANÇAR UM EFEITO EM
UM PACIENTE

A presente invenção refere-se a sais de compostos
5 de fórmulas (II) e (IV) e métodos úteis como inibidores de
óxido nítrico sintase.