



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

(21) PI 0716571-4 A2



(22) Data de Depósito: 23/08/2007
(43) Data da Publicação: 05/11/2013
(RPI 2235)

(51) *Int.Cl.:*
A01N 43/90
A61K 31/519

(54) Título: COMPOSTOS
FARMACOCINETICAMENTE OTIMIZADOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 24/08/2006 US 60/840,306

(73) Titular(es): Surface Logix, Inc.

(72) Inventor(es): Campbell, Stewart, Duffy, David, Grogan,
Michael, Kates, Steven, Ostuni, Emanuele, Schueller, Olivier,
Sweetnam, Paul

(74) Procurador(es): Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) Pedido Internacional: PCT US2007018784 de
23/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/024494de
28/02/2008

COMPOSTOS APRIMORADOS FARMACOCINETICAMENTEAntecedente da Invenção

Os efeitos fisiológicos e clínicos de inibidores de fosfodiesterase específica de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica (PDE específico de cGMP) sugerem que esses inibidores têm utilidade em vários estados de enfermidade nos quais a modulação de músculo liso, a função renal, hemostática, inflamatória e/ou endócrina são desejadas. A fosfodiesterase específica de cGMP do tipo 5 (PDE5) é a principal enzima hidrolisante de cGMP no músculo liso vascular. Portanto, um inibidor de PDE5 pode ser indicado na recuperação ou manutenção da saúde endotelial e cardiovascular e tratamento de enfermidades cardiovasculares, incluindo, entre outras, hipertensão, doenças cerebrovasculares e doenças do sistema urogenital, particularmente disfunção erétil.

Produtos farmacêuticos que fornecem inibição seletiva de PDE5 estão atualmente disponíveis. O Vardenafil, comercializado sob o nome comercial Levitra[®], é um inibidor potente e seletivo de PDE5 e é atualmente indicado para o tratamento de disfunção erétil. Há uma necessidade atual de aprimorar as propriedades farmacocinéticas de inibidores de PDE5.

O desenvolvimento de um novo agente farmacêutico requer otimização cuidadosa das propriedades químicas e biológicas de um composto principal. Por exemplo, um candidato à droga obtido com êxito deve ser seguro e eficaz para seu uso pretendido. Além disso, o composto deve possuir os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos desejados. Esse processo de desenvolvimento trabalhoso geralmente requer testes abrangentes. Em muitos casos, o processo para determinar o composto ideal pode requerer preparo frequente de milhares de compostos estruturalmente similares.

Entre as propriedades que podem limitar a utilidade de um agente farmacêutico em potencial está o grau no qual o composto é complexado para as proteínas in vivo. Se um percentual elevado do composto presente in vivo não estiver especificamente ligado, por exemplo, por componentes 5 sanguíneos e plasma sanguíneo, haverá apenas uma quantidade muito pequena de composto livre disponível para que o tecido desempenhe sua função terapêutica. Ligando, dessa maneira, a grande dosagem de composto para obter o efeito 10 terapêutico desejado.

Abordagens tradicionais foram procuradas para alterar as propriedades farmacocinéticas.

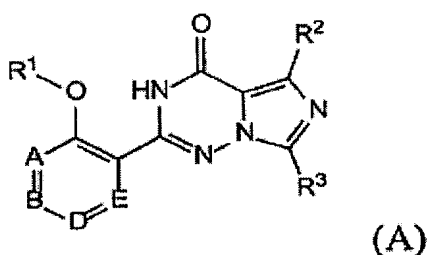
A pegilação, o processo de conjugação ou ligação de biomoléculas e sistemas de condução de droga, por exemplo, 15 lipossomos, proteínas, enzimas, drogas, nanopartículas com polietileno glicol, é um método conhecido para alteração farmacocinética pelo aperfeiçoamento da meia vida de circulação de proteína e elementos farmacêuticos lipossomais. (Consulte Bhadra et al. Pharmazie 2002 Jan; 20 5791):5-29) As drogas pegiladas têm uma carcaça de polietileno glicol (PEG) de grande peso molecular que protege a droga da degradação enzimática e permite que a droga cruze o intestino, ou seja, fornece disponibilidade oral e também atua como uma proteção para prevenir o 25 reconhecimento da droga pegilada pelas células do sistema imunológico e protege a droga da desobstrução renal, (consulte, Molineux, Cancer Treat Rev. de 28 de abril de 2002, Suppl A:13-16). Como resultado, as proteínas pegiladas, por exemplo, aprimoraram a farmacocinética em 30 razão da hidrólise reduzida e de uma meia vida de circulação mais longa. Os agentes anticâncer têm um perfil farmacocinético abaixo do ideal que requer administração prolongada ou repetitiva da droga. Os agentes anticânceres Pegilados, por exemplo, pegfilgrastim, i, filgrastim

pegilado, mantêm a eficácia da droga e a capacidade de tolerância do paciente, que são pelo menos equivalentes aos do filgrastim não modificado com apenas uma administração por ciclo quimioterápico, (consulte, Crawford, Cancer Treat Rev. de 28 de abril de 2002, A:7-1 1). A doxorubicina lipossomal pegilada, outro agente quimioterápico, foi constatada como mais eficaz e menos cardiotoxica do que a doxorubicina não pegilada ou encapsulada em lipossomo. (Consulte, Crawford, 2002). Além da farmacocinética aprimorada, as drogas pegiladas permitem programas de dosagem reduzida, por exemplo uma dose fixa no lugar de uma dose baseada em peso. (Consulte, Yowell and Blackwell, Cancer Treat Rev. 2002 Apr; 28 Suppl A:3-6). Visto que o tamanho de PEG, sua geometria e sítio anexo do agente terapêutico pegilado, por exemplo, proteínas, determinam a farmacocinética da droga, os agentes terapêuticos devem ser designados em uma base de proteína por proteína. (Consulte, Harris et al. Clin. Pharmacokinet. 2001, 40(7):539-551). Uma deficiência dos agentes pegilados é a atividade da droga reduzida potencialmente no sítio de destino em razão do impedimento estérico da molécula PEG grande. O tamanho da molécula de PEG é mais preocupante nas moléculas pequenas do que com as proteínas.

A presente invenção está relacionada a compostos 2-fenil substituído imidazotriazinona com um grupo funcional de sarcosina que tem características de ligação não específicas aprimoradas e propriedades farmacocinéticas. A unidade de sarcosina serve para diminuir a ligação de proteína, aumentando a quantidade de forma livre do composto. Os resíduos funcionais, anexados a um composto, diferem em sua estrutura química dos grupos usados nas técnicas de PEG, por exemplo, o resíduo funcional pode ser um derivado de etileno glicol, os resíduos funcionais são de um peso molecular significativamente menor, por exemplo,

aproximadamente MW de 100 daltons, comparado a 5000 daltons ou mais usados na pegilação padrão. Portanto, a atividade química ou biológica dos compostos que consistem nos resíduos funcionais da presente invenção não é alterada em razão do impedimento estérico e maior acessibilidade da droga ao(s) sítio(s) de destino do composto.

É fornecido um composto da fórmula A com características de ligação não específicas e propriedades farmacocinéticas aprimoradas:



10

ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que

R¹ é alquil inferior;

R² é selecionado de alquil inferior e alquenil e alquinil inferiores, em que o alquil inferior, o alquenil inferior e o alquinil inferior podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R³ é selecionado de alquil inferior e alquenil e alquinil inferiores, em que o alquil inferior, o alquenil inferior e o alquinil inferior podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

A é N ou C-H;

B é N, C-H, C-(SO₂-R⁴), ou C-CO-R⁴;

D é N, C-H, C-(SO₂-R⁴) ou C-CO-R⁴;

E é N ou C-H;

Em que somente um de A, B ou E pode ser N, e um de B ou D é C-(SO₂-R⁴) ou C-CO-R⁴;

$-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s\text{OR}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ e $-(\text{CH}_2)_r\text{O}-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$,

5 cada R^{11} é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

10 cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo e podem ser opcionalmente substituídos por até
15 alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; cada R^{14} é independentemente selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um
20 grupo heterocíclico;

q é de 1 a 6;

r é de 0 a 6;

s é de 0 a 6;

R^{45} é selecionado do grupo que consiste em

25 $-(\text{CH}_2)_v\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-(\text{CH}_2)_v\text{N}(\text{R}^{21})-(\text{CH}_2)_w\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-(\text{CH}_2)_v\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-(\text{CH}_2)_f\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_w\text{OR}^{21}$, $-(\text{CH}_2)_f\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_w\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$,
 $-(\text{CH}_2)_v\text{O}-(\text{CH}_2)_w\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$;

30 cada R^{21} é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

cada R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um

grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituítos selecionados de halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

5 cada R^{24} é independentemente selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralqui, aril e um grupo heterocíclico;

10 R^{25} e R^{26} usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados formam um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituítos selecionados de halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

t é de 0 a 6,

v é de 1 a 6;

20 w é de 0 a 6;

x é 1 ou 2;

y é 1 ou 2; e

R^{46} são selecionados de C_2 - C_6 alquil-OH, e C_2 - C_6 alquil-O- C_2 - C_6 alquil.

25 A presente invenção inclui composições farmacêuticas que consistem nos compostos da invenção e em um portador e/ou diluente aceitável farmacêuticamente.

A presente invenção inclui composições farmacêuticas que consistem em um composto consideravelmente puro da invenção, ou um sal aceitável farmacêuticamente, estereoisômero ou seu hidrato e um excipiente e/ou diluente aceitável farmacêuticamente.

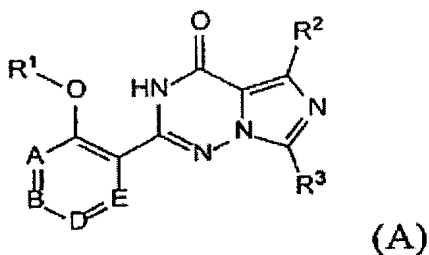
30 A presente invenção também inclui métodos de tratamento de disfunção erétil que consistem na

administração a um ser humano ou animal de uma quantidade eficaz de compostos da invenção.

Descrição detalhada

Os compostos da invenção fornecem propriedades farmacocinéticas aprimoradas sobre os compostos de 2-fenil substituído imidazoltriazinona, modificando a ligação dos compostos de proteína in vivo não específica. Os compostos da invenção aprimorados farmacocineticamente permitem preferencialmente que uma quantidade eficaz mínima do composto seja administrada para obter o efeito terapêutico desejado do composto desligado, reduzindo a quantidade da dosagem (e pode aprimorar a adequação do paciente).

Em uma representação, a presente invenção fornece um composto da fórmula A:



15

ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que

R¹ é alquil inferior;

R² é selecionado de alquil inferior e alquenil e alquinil inferiores, em que o alquil inferior, o alquenil inferior e o alquinil inferior podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R³ é selecionado de alquil inferior e alquenil e alquinil inferiores, em que o alquil inferior, o alquenil inferior e o alquinil inferior podem ser opcionalmente substituídos

25

por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

A é N ou C-H;

B é N, C-H, C-(SO₂-R⁴), ou C-CO-R⁴;

5 D é N, C-H, C-(SO₂-R⁴) ou C-CO-R⁴;

E é N ou C-H;

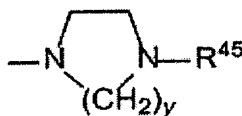
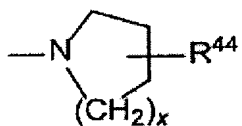
em que somente um de A, B ou E pode ser N, e um de B ou D é C-(SO₂-R⁴) ou C-CO-R⁴;

C-CO-R⁴;

10 R⁴ é um grupo que tem a fórmula:

-NH-R⁴¹,

-N(R⁴²)(R⁴³),



-N(R⁴⁶)₂;

15 R⁴¹ é selecionado de C₃-C₆ alquil, C₂-C₃ alquil-OH, -(CH₂)_a-N(H)(R⁵¹) e -(CH₂)_a-N(R⁵²)(R⁵³);

R⁵¹ é selecionado de alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

20 R⁵² e R⁵³ são usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros, substituídos em um carbono do anel por um ou dois grupos de oxo e que podem conter opcionalmente um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes

25 selecionados de halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

a é de 1 a 6;

R^{42} é selecionado de alquil, e C_2-C_6 alquil-O-alquil;

R^{43} é selecionado de alquil, C_2-C_6 alquil-NH-alquil, C_2-C_6 alquil-O-alquil, alquil- CO_2H , C_2-C_6 alquil-CH(O-alquil)(O-alquil), C_2-C_6 alquil- $CH_2(O-alquil)$ -alquil-O-alquil, $-(CH_2)_a-$
 5 N(H) (R^{51}) e $-(CH_2)_a-N(R^{52}) (R^{53})$;

R^{44} é selecionado do grupo que consiste em

$-(CH_2)_q-N(R^{12}) (R^{13})$, $-(CH_2)_r-N(R^{11})-(CH_2)_sC(O)R^{14}$, $-(CH_2)_q-$
 $C(O)R^{14}$,
 $-(CH_2)_rC(O)-(CH_2)_sOR^{11}$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_sN(R^{12}) (R^{13})$ e
 10 $(CH_2)_rO-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$,

cada R^{11} é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

15 cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel
 20 de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo e podem ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados entre halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; cada R^{14} é independentemente
 25 selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

q é de 1 a 6;

30 r é de 0 a 6;

s é de 0 a 6;

R^{45} é selecionado do grupo que consiste em

$-(CH_2)_vN(R^{25}) (R^{26})$, $-(CH_2)_v-N(R^{21})-(CH_2)_w-C(O)R^{24}$, $-(CH_2)_v-$
 $C(O)R^{24}$,

$-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_w\text{OR}^{21}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_w\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$,
 $-(\text{CH}_2)_v-\text{O}-(\text{CH}_2)_w-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$;

5 cada R^{21} é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

10 cada R^{22} e R^{23} são selecionados independentemente de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

15 R^{22} e R^{23} usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados formam um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

20 cada R^{24} é independentemente selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralqui, aril e um grupo heterocíclico;

25 R^{25} e R^{26} usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados formam um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

t é de 0 a 6;

v é de 1 a 6;

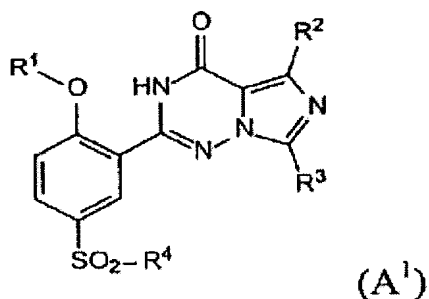
w é de 0 a 6;

30 x é 1 ou 2;

y é 1 ou 2; e

R^{46} são ambos selecionados de $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquil-OH}$, e $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquil-O-C}_2\text{-C}_6\text{alquil}$.

Em uma representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula A¹



ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que

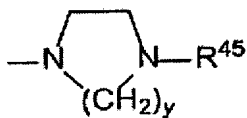
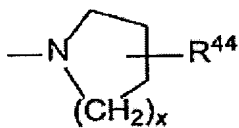
R¹ é alquil inferior;

R² e R³ são independentemente selecionados de alquil inferior e alquênil e alquinil inferior, em que o alquil inferior, o alquênil inferior e o alquinil inferior podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R⁴ é um grupo que tem a fórmula:

-NH-R⁴¹,

15 -N(R⁴²)(R⁴³),



-N(R⁴⁶)₂;

R⁴¹ é selecionado de C₃-C₆ alquil, C₂-C₃ alquil-OH, -(CH₂)_a-N(H)(R⁵¹) e

20 -(CH₂)_a-N(R⁵²)(R⁵³);

R^{51} é selecionado de alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

R^{52} e R^{53} são usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros, substituídos em um carbono do anel por um ou dois grupos de oxo e que podem conter opcionalmente um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico, a é de 1 a 6;

R^{42} é selecionado de alquil, e C_2-C_6 alquil-O-alquil;

R^{43} é selecionado de alquil, C_2-C_6 alquil-NH-alquil, C_2-C_6 alquil-O-alquil, alquil- CO_2H , C_2-C_6 alquil-CH(O-alquil)(O-alquil), C_2-C_6 alquil- CH_2 (O-alquil)-alquil-O-alquil, $-(CH_2)_a-N(H)(R^{51})$ e $-(CH_2)_a-N(R^{52})(R^{53})$;

R^{44} é selecionado do grupo que consiste em $-(CH_2)_q-N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_r-N(R^{11})-(CH_2)_sC(O)R^{14}$, $-(CH_2)_q-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_sOR^{11}$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_sN(R^{12})(R^{13})$, e $-(CH_2)_rO-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$,

cada R^{11} é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo e podem ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados entre halo, CN, NO_2 , oxo,

- alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; cada R^{14} é independentemente selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;
- q é de 1 a 6;
- r é de 0 a 6;
- s é de 0 a 6;
- 10 R^{45} é selecionado do grupo que consiste em
 $-(CH_2)_v-N(R^{25})(R^{26})$, $-(CH_2)_v-N(R^{21})-(CH_2)_w-C(O)R^{24}$, $-(CH_2)_v-C(O)R^{24}$,
 $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_wOR^{21}$, $-(CH_2)_r-C(O)(CH_2)_w-N(R^{22})(R^{23})$,
 $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-C(O)R^{24}$;
- 15 cada R^{21} é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;
- 20 cada R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um
- 25 heteroátomo e podem ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados entre halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; cada R^{24} é independentemente selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-
- 30 aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;
- R^{25} e R^{26} usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados formam um anel de 5 a 7 membros que podem

opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

5 t é de 0 a 6,

v é de 1 a 6;

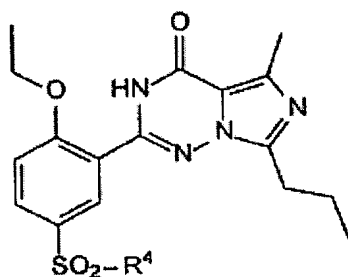
w é de 0 a 6;

x é 1 ou 2;

y é 1 ou 2; e

10 R⁴⁶ são ambos selecionados de C₂-C₆alquil-OH, e C₂-C₆alquil-O-C₂-C₆alquil.

Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula B:



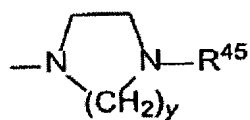
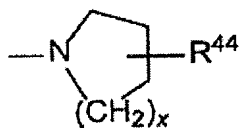
(A₂)

15 ou sal aceitável farmacêuticamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que

R⁴ é um grupo que tem a fórmula:

-NH-R⁴¹,

-N(R⁴²)(R⁴³),



20

-N(R⁴⁶)₂;

R⁴¹ é selecionado de C₃-C₆ alquil, C₂-C₃ alquil-OH, -(CH₂)_a-N(H)(R⁵¹) e

$-(\text{CH}_2)_a-\text{N}(\text{R}^{52})(\text{R}^{53});$

R^{51} é selecionado de alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

5 R^{52} e R^{53} são usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros, substituídos em um carbono do anel por um ou dois grupos de oxo e que podem conter opcionalmente um heteroátomo e ser
 10 opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

a é de 1 a 6;

R^{42} é selecionado de alquil, e $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquil-O-alquil;

15 R^{43} é selecionado de alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquil-NH-alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ al-O-alquil, alquil- CO_2H , $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquil- $\text{CH}(\text{O-alquil})(\text{O-alquil})$, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquil- $\text{CH}_2(\text{O-alquil})$ -alquil-O-alquil, $-(\text{CH}_2)_a\text{-N}(\text{H})(\text{R}^{51})$ e $-(\text{CH}_2)_a\text{-N}(\text{R}^{52})(\text{R}^{53});$

R^{44} é selecionado do grupo que consiste em

20 $-(\text{CH}_2)_q\text{-N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13}),$ $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^{11})\text{-}(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^{14},$ $-(\text{CH}_2)_q\text{-C}(\text{O})\text{R}^{14},$

$-(\text{CH}_2)_r\text{-C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_s\text{OR}^{11},$ $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13}),$ e

$-(\text{CH}_2)_r\text{O-}(\text{CH}_2)_s\text{-C}(\text{O})\text{R}^{14},$

25 cada R^{11} é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

30 cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo e podem ser opcionalmente substituídos por até

três substituintes selecionados entre halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; cada R¹⁴ é independentemente selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

q é de 1 a 6;

r é de 0 a 6;

10 s é de 0 a 6;

R⁴⁵ é selecionado do grupo que consiste em

- (CH₂)_v-N(R²⁵)(R²⁶), - (CH₂)_v-N(R²¹)-(CH₂)_w-C(O)R²⁴, - (CH₂)_v-C(O)R²⁴,

- (CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_wOR²¹, - (CH₂)_r-C(O)(CH₂)_w-N(R²²)(R²³),

15 - (CH₂)_v-O-(CH₂)_w-C(O)R²⁴;

cada R²¹ é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

20 cada R²² e R²³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel

25 de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo e podem ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados entre halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; cada R²⁴ é independentemente

30 selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

R²⁵ e R²⁶ usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados formam um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

t é de 0 a 6;

v é de 1 a 6;

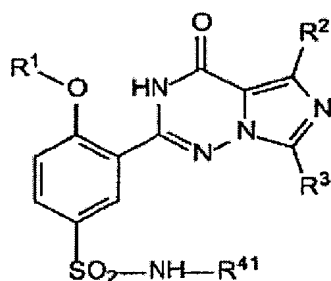
w é de 0 a 6;

10 x é 1 ou 2;

y é 1 ou 2; e

R⁴⁶ são ambos selecionados de C₂-C₆alquil-OH, e C₂-C₆alquil-O-C₂-C₆alquil.

Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:

(B₁)

em que,

ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que R¹ é alquil inferior;

20 R² e R³ são independentemente selecionados de alquil inferior e alquenil e alquinil inferior, em que o alquil inferior, o alquenil inferior e o alquinil inferior podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido,

25 carbonil e alquiltio;

R⁴¹ é selecionado de C₃-C₆ alquil, C₂-C₃ alquil-OH, -(CH₂)_a-N(H) (R⁵¹) e -(CH₂)_a-N(R⁵²) (R⁵³);

R⁵¹ é selecionado de alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

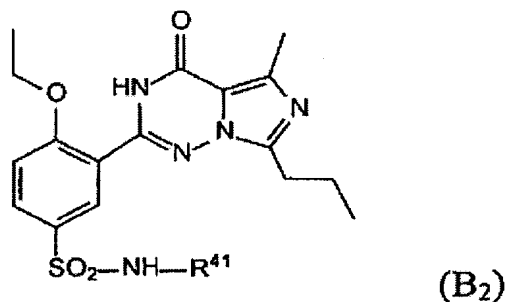
R⁵² e R⁵³ são usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros, substituídos em um carbono do anel por um ou dois grupos de oxo e que podem conter opcionalmente um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

a é de 1 a 6;

cada R²² e R²³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; e

v é de 1 a 6.

Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:



em que,

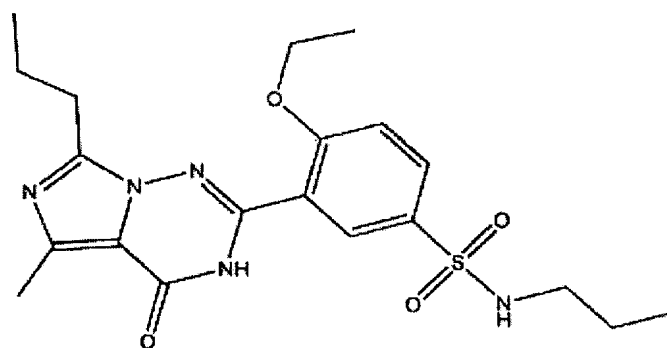
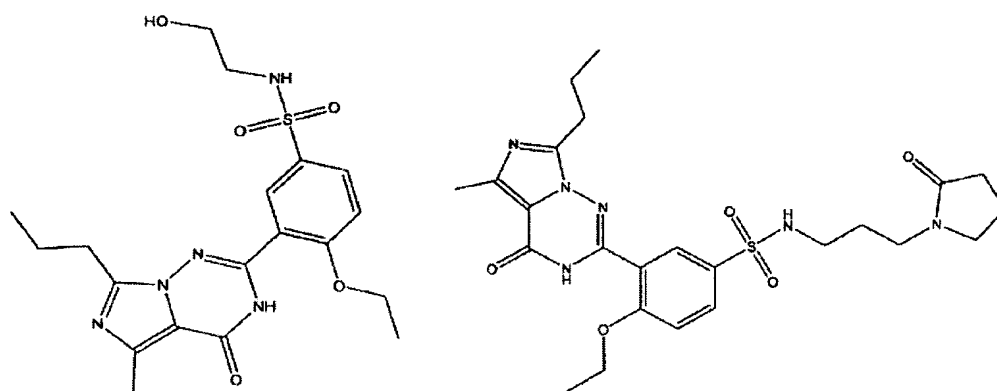
R^{41} é selecionado de C_3-C_6 alquil, C_2-C_3 alquil-OH, $-(CH_2)_a-N(H)(R^{51})$ e $-(CH_2)_a-N(R^{52})(R^{53})$;

R^{51} é selecionado de alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

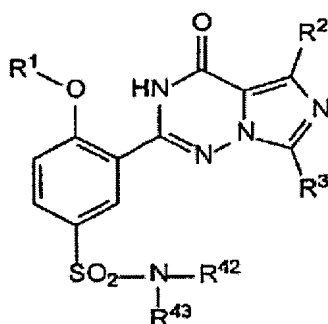
R^{52} e R^{53} são usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros, substituídos em um anel de carbono por um ou dois grupos de oxo e que pode conter opcionalmente um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico, a é 1 a 6;

cada R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; e v é de 1 a 6.

Compostos representantes da fórmula B_2 são fornecidos a seguir:



Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:



(C1)

5

ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que R^1 é alquil inferior; R^2 e R^3 são independentemente selecionados de alquil inferior e alquenil e alquinil inferior, em que o alquil

inferior, o alquênil inferior e o alquínil inferior podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

5 R⁴² é selecionado de alquil, e C₂-C₆alquil-O-alquil;

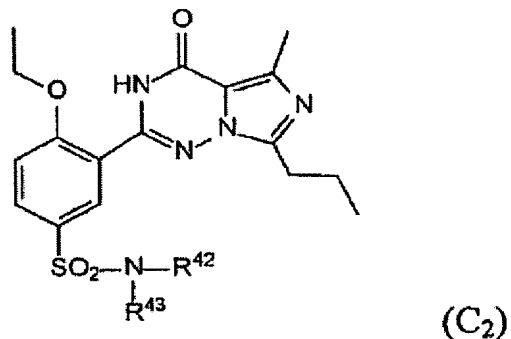
R⁴³ é selecionado de alquil, C₂-C₆ alquil-NH-alquil, C₂-C₆ alquil-O-alquil, alquil-CO₂H, C₂-C₆ alquil-CH(O-alquil)(O-alquil), C₂-C₆ alquil-CH₂(O-alquil)-alquil-O-alquil, -(CH₂)_a-N(H)(R⁵¹) e -(CH₂)_a-N(R⁵²)(R⁵³);

10 R²² e R²³ são selecionados independentemente de H, alquil, cicloalquil, cicloalquênil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquênil, alquínil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

ou R²² e R²³ usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados formam um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquênil, alquínil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; e

20 v é de 1 a 6.

Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:



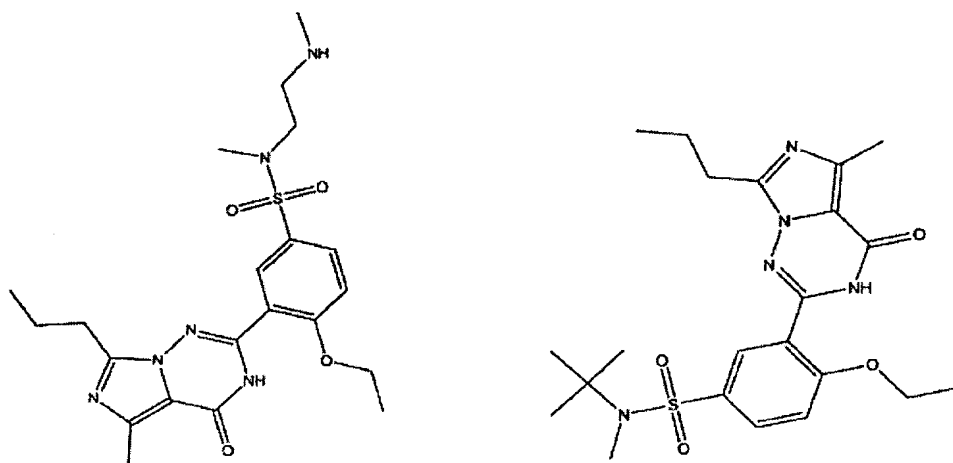
ou sal aceitável farmacêuticamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que

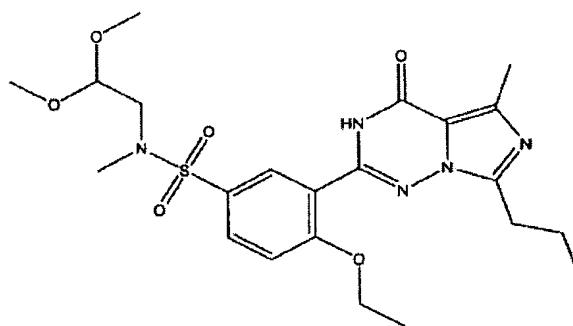
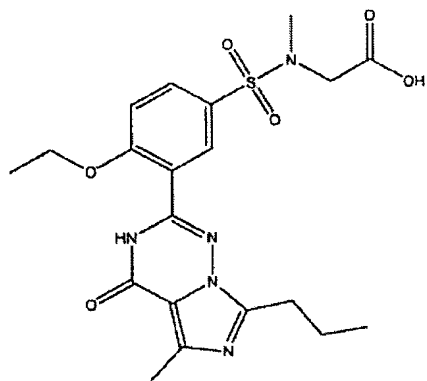
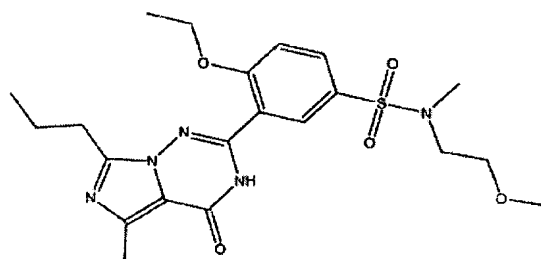
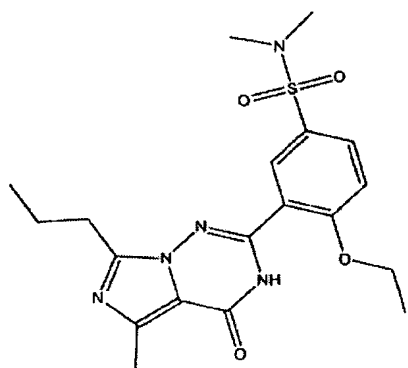
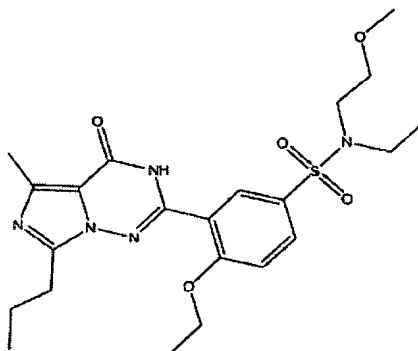
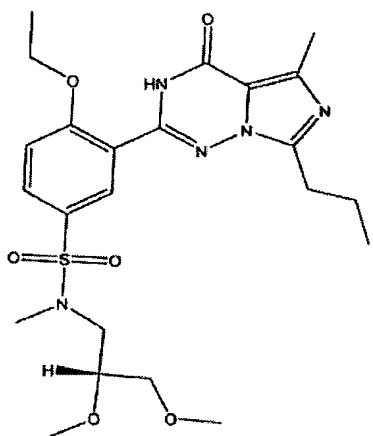
R⁴² é selecionado de alquil, e C₂-C₆alquil-O-alquil;

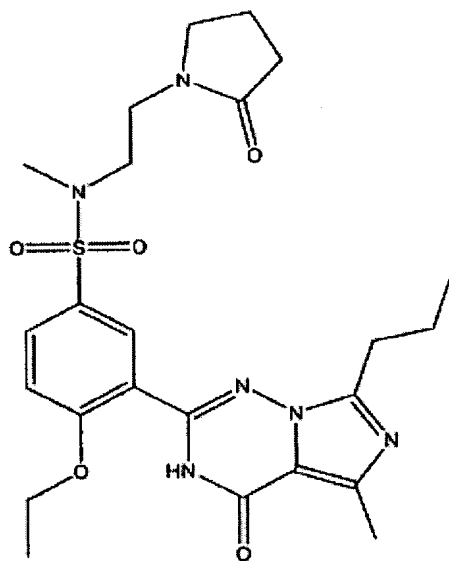
R^{43} é selecionado de alquil, C_2-C_6 alquil-NH-alquil, C_2-C_6 alquil-O-alquil, alquil- CO_2H , C_2-C_6 alquil- $CH(O\text{-alquil})(O\text{-alquil})$, C_2-C_6 alquil- $CH_2(O\text{-alquil})\text{-alquil-O-alquil}$, $-(CH_2)_a-N(H)(R^{51})$ e $-(CH_2)_a-N(R^{52})(R^{53})$;

5 cada R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel
 10 de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; e
 15 v é de 1 a 6.

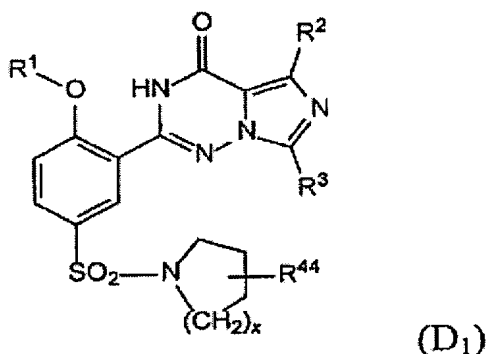
Compostos representantes da fórmula C2 são fornecidos a seguir:







Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:



- 5 ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que R^1 é alquil inferior;
- R^2 e R^3 são independentemente selecionados de alquil inferior e alquênil e alquínil inferior, em que o alquil inferior, o alquênil inferior e o alquínil inferior podem
- 10 ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO_2 , amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;
- R^{44} é selecionado do grupo que consiste em
- 15 $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^{11})-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-(\text{CH}_2)_q-$
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$,

$-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s\text{OR}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, e
 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$,

cada R^{11} é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, 5 cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um 10 grupo heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo e podem ser opcionalmente substituídos por até 15 três substituintes selecionados entre halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; cada R^{14} é independentemente selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um 20 grupo heterocíclico;

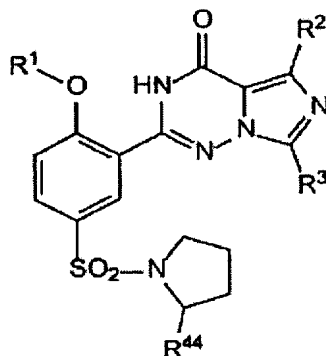
q é de 1 a 6;

r é de 0 a 6;

s é de 0 a 6; e

x é 1 ou 2.

25 Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:



(D₂)

ou sal aceitável farmacêuticamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que R^1 é alquil inferior;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de alquil inferior e alquenil e alquinil inferior, em que o alquil inferior, o alquenil inferior e o alquinil inferior podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO_2 , amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R^{14} é selecionado do grupo que consiste em

10 $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^{11})-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$,
 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s\text{OR}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, e
 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$,

cada R^{11} é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

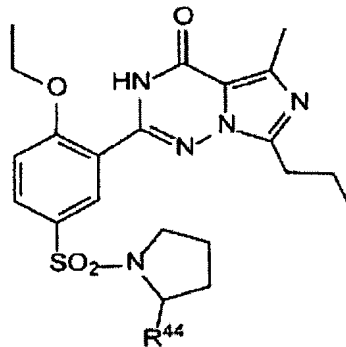
cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo e podem ser opcionalmente substituídos por até
 25 três substituintes selecionados entre halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; cada R^{14} é independentemente selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil,
 30 alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

q é de 1 a 6;

r é de 0 a 6;

s é de 0 a 6.

Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:

(D₃)

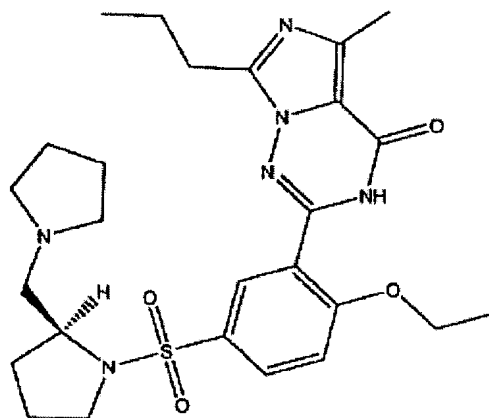
ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu
 5 hidrato, em que R⁴⁴ é selecionado do grupo que consiste em
 -(CH₂)_q-N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_r-N(R¹¹)-(CH₂)_sC(O)R¹⁴, -(CH₂)_q-
 C(O)R¹⁴,
 -(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_sOR¹¹, -(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_sN(R¹²)(R¹³), e
 -(CH₂)_rO-(CH₂)_s-C(O)R¹⁴,
 10 cada R¹¹ é selecionado independentemente de H, alquil,
 alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil,
 cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo
 heterocíclico;
 cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H,
 15 alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil,
 alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um
 grupo heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos
 com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel
 de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um
 20 heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três
 substituintes selecionados de halo, CN, NO₂, oxo, alquil,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo
 heterocíclico;
 cada R¹⁴ é independentemente selecionado de H, alquil, -OH,
 25 -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-
 O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil,
 aralqui, aril e um grupo heterocíclico;

q é de 1 a 6;

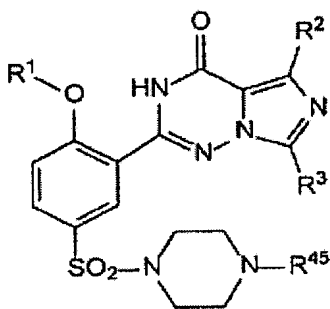
r é de 0 a 6;

s é de 0 a 6.

Um composto representante da fórmula D₃ é fornecido a
5 seguir:



Em uma outra representação preferida da presente
invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:



(E₁)

10 ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu
hidrato, em que

R¹ é alquil inferior;

15 R² e R³ são independentemente selecionados de alquil
inferior e alquênil e alquínil inferior, em que o alquil
inferior, o alquênil inferior e o alquínil inferior podem
ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios,

alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R⁴⁵ é selecionado do grupo que consiste em

5 $-(\text{CH}_2)_v-\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26}), -(\text{CH}_2)_v-\text{N}(\text{R}^{21})-(\text{CH}_2)_w-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}, -(\text{CH}_2)_v-$
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{24},$
 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_w-\text{OR}^{21}, -(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_w-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23}),$
 $-(\text{CH}_2)_v-\text{O}-(\text{CH}_2)_w-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24};$

10 cada R²¹ é selecionado independentemente de H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

15 cada R²² e R²³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo e podem ser opcionalmente substituídos por até
 20 três substituintes selecionados entre halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; cada R²⁴ é independentemente selecionado de H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um
 25 grupo heterocíclico;

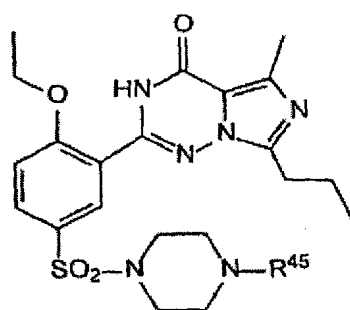
R²⁵ e R²⁶ usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados formam um anel de 5 a 7 membros que podem
 30 opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halo, CN, NO₂, oxo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

t é de 0 a 6;

v é de 1 a 6;

w é de 0 a 6.

Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:

(E₂)

- ou sal aceitável farmacêuticamente, estereoisômero ou seu
 5 hidrato, em que R⁴⁵ é selecionado do grupo que consiste em
 - (CH₂)_v-N(R²⁵)(R²⁶), - (CH₂)_v-N(R²¹)-(CH₂)_w, -C(O)R²⁴, - (CH₂)_v-
 C(O)R²⁴,
 - (CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_wOR²¹, - (CH₂)_r-C(O)(CH₂)_w-N(R²²)(R²³),
 - (CH₂)_v-O-(CH₂)_w-C(O)R²⁴;
- 10 cada R²¹ é selecionado independentemente de H, alquil,
 alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil,
 cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo
 heterocíclico;
- cada R²² e R²³ são independentemente selecionados de H,
 15 alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil,
 alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um
 grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ podem ser usados juntos
 com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel
 de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um
 20 heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três
 substituintes selecionados de halo, CN, NO₂, oxo, alquil,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo
 heterocíclico,
- cada R²⁴ é independentemente selecionado de H, alquil, -OH,
 25 -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-
 O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil,
 aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

R^{25} e R^{26} usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados formam um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de

5 halo, CN, NO_2 , oxo, alquil, cicloalquil, alquenil,

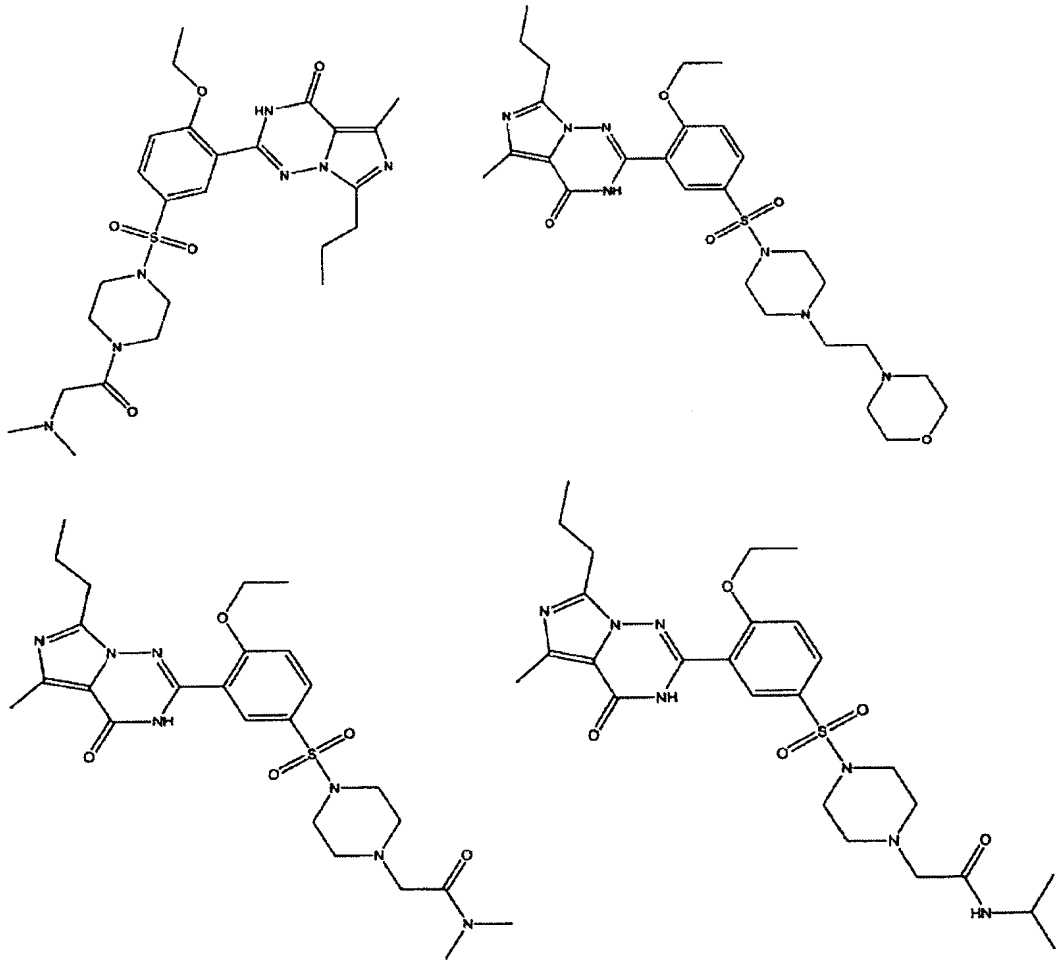
alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

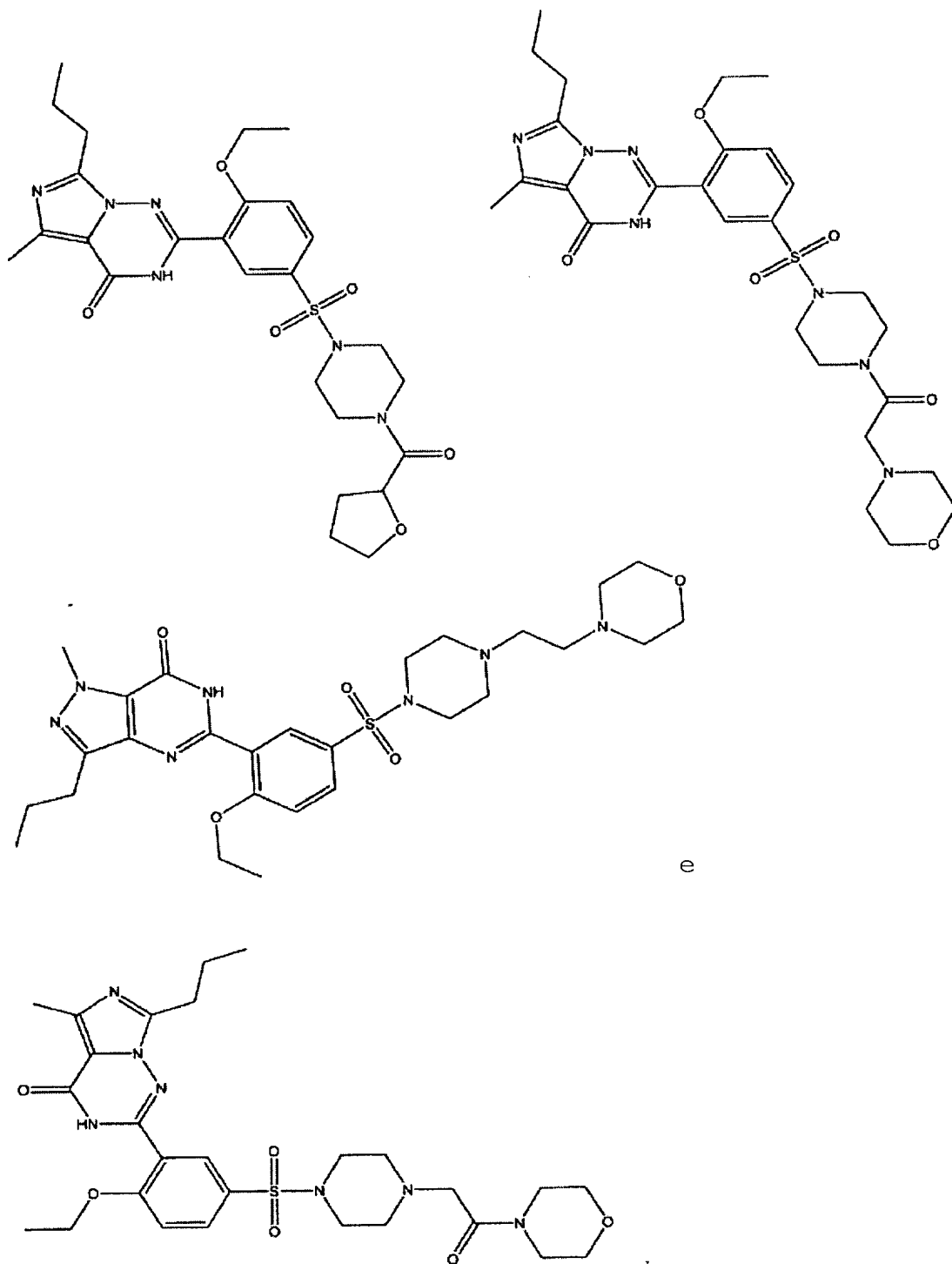
t é de 0 a 6;

v é de 1 a 6; e

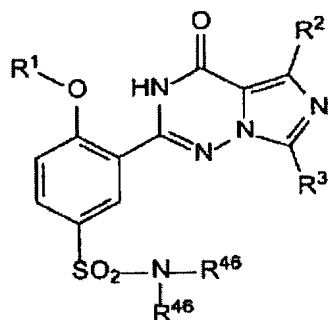
w é de 0 a 6.

10 Compostos representantes da fórmula E_2 são fornecidos a seguir:





Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:



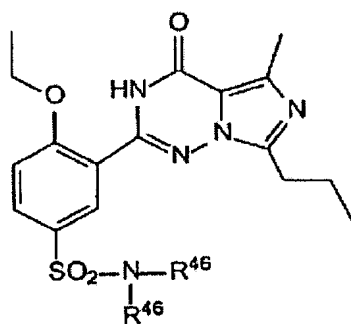
ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que

R¹ é alquil inferior;

5 R² e R³ são independentemente selecionados de alquil inferior e alquênil e alquinil inferior, em que o alquil inferior, o alquênil inferior e o alquinil inferior podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido,
10 carbonil e alquiltio;

R⁴⁶ são ambos selecionados de C₂-C₆alquil-OH, e C₂-C₆alquil-O-C₂-C₆alquil.

Em uma outra representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto que tem a fórmula:



15

ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu hidrato, em que R⁴⁶ é selecionado de C₂-C₆ alquil-OH, e C₂-C₆ alquil-O-C₂-C₆ alquil.

Acredita-se que o grupo que o substituinte R⁴ module o
20 perfil farmacocinético e/ou farmacodinâmico do composto e possa resultar em propriedades farmacocinéticas aprimoradas

em comparação com o não modificado, ou seja, o composto-pai. Em determinadas representações, o agente ativo que tem propriedades físico-químicas, farmacocinética, metabolismo ou perfil de toxicidade aperfeiçoado. Em uma representação preferida, o agente ativo tem solubilidade superior, IC_{50} inferior, e/ou tem consideravelmente menos proteína ligada in vivo comparado ao composto que carece de pelo menos um resíduo funcional.

Preferencialmente, os compostos da invenção incluem, entre outros, inibidores e ativadores de proteínas e enzimas (por exemplo, fosfodiesterases como PDE5, PDE1, PDE3 e PDE6, quinases, receptores de fator de crescimento e proteases).

O termo "heteroátomo", conforme usado aqui, significa um átomo de qualquer elemento que não seja carbono ou hidrogênio. Os heteroátomos preferidos são boro, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre e selênio. O nitrogênio ou o oxigênio é preferencial.

O termo "alquil" se refere ao radical dos grupos de alifáticos saturados, inclusive grupos de alquil de cadeia contínua, grupos de alquil de cadeia ramificada, grupos de cicloalquil (alícíclicos), grupos de cicloalquil substituído de alquil e grupos de alquil substituído de cicloalquil, cada um tendo até 20 átomos de carbono. Em representações preferidas, um alquil de cadeia contínua ou de cadeia ramificada tem 10 átomos de carbono ou menos em sua cadeia principal (por exemplo, C_1-C_{10} para cadeia contínua, C_3-C_{10} para cadeia ramificada) e, mais preferencialmente, 6 ou menos. Do mesmo modo, os cicloalquils preferidos têm de 3-10 átomos de carbono em sua estrutura de anel e, mais preferencialmente têm 5, 6 ou 7 carbonos na estrutura do anel.

A não ser que o número de carbonos seja especificado de outra maneira, "alquil inferior", conforme usado aqui,

quer dizer um grupo de alquil, conforme definido anteriormente, mas que tem de um a seis carbonos e, mais preferencialmente, de um a seis átomos de carbono em sua estrutura de cadeia principal. Do mesmo modo, "alquenil inferior" e "alquinil inferior" têm comprimentos de cadeia semelhantes. Os grupos de alquil preferidos são alquis inferiores. Em representações preferidas, um substituinte designado aqui como alquil é um alquil inferior.

O termo "aralquil", conforme usado aqui, se refere a um grupo de alquil substituído por um grupo de aril (por exemplo, um grupo aromático ou heteroaromático).

Os termos "alquenil" e "alquinil" se referem a análogos de grupos alifáticos insaturados no comprimento e substituição possível aos alquis descritos acima, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla ou tripla, respectivamente.

O termo "aril", conforme usado aqui, inclui grupos aromáticos de anel único de 5 e 6 membros que podem ser incluídos de zero a quatro heteroátomos, por exemplo, benzeno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina e pirimidina e similares. Os grupos de aril que têm heteroátomos na estrutura do anel também podem ser referidos como "heterociclos de aril" ou "heteroaromáticos". O anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições do anel por esses tipos de substituintes, conforme descrito anteriormente, por exemplo, halogênio, azida, alquil, aralquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, hidroxil, alcoxil, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonil, carboxil, silil, éter, alquiltio, sulfonil, sulfonamido, cetona, aldeído, éster, heterociclil, partes aromáticas ou heteroaromáticas, -CF₃, -CN, ou similar. O termo "aril" também inclui sistemas de anéis policíclicos que têm dois

ou mais anéis cíclicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis contíguos (os anéis são "anéis fundidos") em que pelo menos um dos anéis é aromático, ou seja, os outros anéis cíclicos podem ser de cicloalquis, cicloalquenis, aris e ou grupos heterocíclicos.

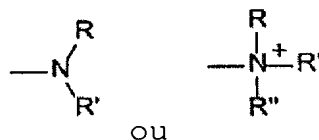
Os termos "heterociclil" e "grupo heterocíclico" se referem a estruturas de anel com 3 a 10 membros, mais preferencialmente anéis com 5 ou 6 membros, cujas estruturas de anéis incluem de um a quatro heteroátomos. Os heterociclos também podem ser policiclos. Os grupos heterocíclicos incluem, por exemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiin, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, prazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactams como azetidionas e pirrolidinonas, sultams, sultonas e similares. O anel heterocíclico pode ser substituído em uma ou mais posições por esses substituintes, conforme descrito anteriormente, como, por exemplo, halogênio, alquil, aralquil, alquênil, alquínil, cicloalquil, hidroxil, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonil, carboxil, silil, éter, alquiltio, sulfonil, cetona, aldeído, éster, um heterociclil, uma parte aromática ou heteroaromática, $-CF_3$, $-CN$ ou similar.

Os termos "policiclil" e "grupo policíclico" referem-se a dois ou mais anéis (por exemplo, cicloalquis, cicloalquenis, aris e/ou heterociclis) em que dois ou mais carbonos são comuns aos anéis contíguos, por exemplo, os

"anéis fundidos". Os anéis reunidos por meio de átomos não adjacentes são denominados anéis "em ponte". Cada um dos anéis do grupo policíclico pode ser substituído por um ou mais substituintes, conforme descrito anteriormente, como, 5 por exemplo, halogênio, alquil, aralquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, hidroxil, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonil, carboxil, silil, éter, alquiltio, sulfonil, cetona, aldeído, éster, um heterociclil, uma parte aromática ou heteroaromática, - 10 CF₃, -CN ou similar.

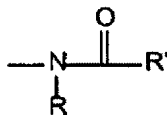
Conforme usado aqui, o termo "nitro" quer dizer -NO₂; o termo "halogênio" designa -F, -Cl, -Br ou -I; o termo "sulfidril" significa -SH; o termo "hidroxil" significa -OH; e o termo "sulfonil" significa -SO₂-.

15 Os termos "amina" e "amino" são reconhecidos na arte e se referem a aminas não substituídas e substituídas, por exemplo, uma parte que pode ser representada pela fórmula geral:



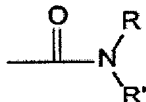
20 em que R, R' e R'' representam independentemente um grupo permitido pelas regras de valência, preferencialmente, H, alquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e grupos heterocíclicos.

O termo "acilamino" é reconhecido na arte e refere-se 25 a uma parte que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R e R' são conforme definidos acima.

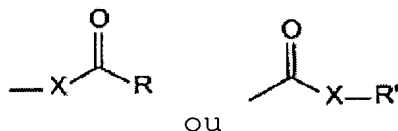
O termo "amido" é reconhecido na arte como um carbonil substituído por amino e inclui uma parte que pode ser representada pela fórmula geral:



5 em que R, R' são conforme definido acima. Representações preferidas de amida não incluirão imidas que podem ser instáveis.

O termo "alquiltio" se refere a um grupo de alquil, conforme definido acima, tendo um radical de enxofre anexado. Em representações preferidas, a parte de
10 "alquiltio" é representada por um entre -S-alquil, -S-alquenil, -S-alquinil e -S-(CH₂)_m-R'₈, em que m e R'₈ são definidos acima. Os grupos de alquiltio representantes incluem metiltio, etiltio e similares.

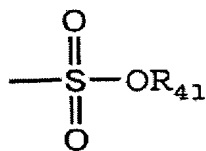
15 O termo "carbonil" é reconhecido na arte e inclui essas partes conforme podem ser representadas pela fórmula geral:



em que X é uma ligação ou representa um oxigênio ou um
20 enxofre, e R e R' são conforme definidos acima.

Os termos "alcoxil" ou "alcóxi" conforme usados aqui se referem a um grupo de alquil, conforme definido acima, com um radical de oxigênio anexado. Os grupos de alcoxil representantes incluem metóxi, etóxi, propilóxi, tert-
25 butóxi e similares.

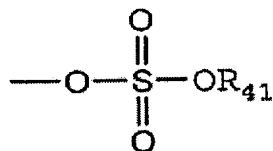
O termo "sulfonato" é reconhecido na arte e inclui uma parte que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R_{41} é um par de elétrons, hidrogênio, alquil, cicloalquil ou aril.

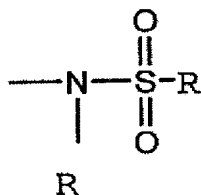
As abreviações Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representam
 5 metil, etil, fenil, trifluorometanosulfonil,
 nonafluorobutanosulfonil, p-toluenosulfonil e
 metanosulfonil, respectivamente. Uma lista mais abrangente
 das abreviações usadas pelos profissionais de química
 orgânica de conhecimento comum na arte aparece em uma
 10 primeira edição de cada volume do Journal of Organic
 Chemistry; essa lista é geralmente apresentada em uma
 tabela intitulada Standard List of Abbreviations (lista
 padrão de abreviações). As abreviações contidas na primeira
 lista e todas as abreviações usadas pelos profissionais de
 15 química orgânica de conhecimento comum na arte estão
 incluídas aqui para referência.

O termo "sulfato" é reconhecido na arte e inclui uma
 parte que pode ser representada pela fórmula geral:

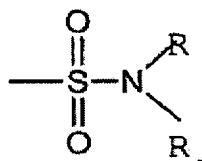


20 em que R^{41} é conforme definido acima.

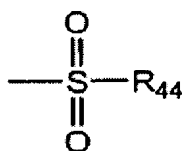
O termo "sulfonilamino" é reconhecido na arte e inclui
 uma parte que pode ser representada pela fórmula geral:



O termo "sulfamoil" é reconhecido na arte e inclui uma parte que pode ser representada pela fórmula geral:

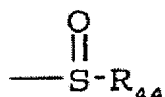


O termo "sulfonil", conforme usado aqui, refere-se a
5 uma parte que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R_{44} é relacionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril.

10 O termo "sulfóxido", conforme usado aqui, refere-se a uma parte que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R_{44} é relacionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil,
15 heterociclil, aralquil ou aril.

Um "selenoalquil" se refere a um grupo de alquil que tem um grupo de seleno substituído anexado. "Selenoéteres" de exemplo que podem ser substituídos no alquil são selecionados entre -Se-alquil, -Se-alquenil, -Se-alquinil e
20 -Se-(CH₂)_m-R₇, m e R₇, definidos acima.

As substituições análogas podem ser feitas nos grupos e alquenil e alquinil para produzir, por exemplo, aminoalquenis, aminoalquinis, amidoalquenis, amidoalquinis, iminoalquenis, iminoalquinis, tioalquenis, tioalquinis,
25 carbonil-alquenis ou alquinis substituídos.

Conforme usada aqui, a definição de cada expressão, por exemplo, alquil, m, n, R, etc., quando ocorre mais de uma vez em qualquer estrutura, deve ser independente de sua definição em qualquer outro lugar na mesma estrutura.

5 Será compreendido que "substituição" ou "substituído por" inclui a condição implícita de que essa substituição ocorre de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte e que a substituição resulta em um composto estável, por exemplo, que não passa
10 espontaneamente pela transformação como por rearranjo, ciclização, eliminação etc.

Conforme usado aqui, o termo "substituído" deve incluir todos os substituintes permitidos de compostos orgânicos. Sob um aspecto amplo, os substituintes
15 permitidos incluem substituintes de compostos aromáticos orgânicos acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos. Substituintes ilustrativos incluem, por exemplo, os descritos acima. Os substituintes permitidos
20 podem ser um ou mais e iguais ou diferentes para os compostos orgânicos apropriados. Para fins desta invenção, os heteroátomos como nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permitidos de compostos orgânicos descritos aqui que satisfaçam as
25 valências dos heteroátomos. Esta invenção não deve ser limitada de qualquer maneira pelos substituintes permitidos de compostos orgânicos.

A frase "grupo de proteção", conforme usada aqui, quer dizer substituintes temporários que protegem um grupo
30 funcional potencialmente reativo proveniente de transformações químicas indesejadas. Exemplos desses grupos de proteção incluem ésteres de ácidos carboxílicos, sili éteres de alcoóis e acetais e cetais de aldeídos e cetonas, respectivamente. O campo de química do grupo de proteção

foi revisado (Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a ed.; Wiley: New York, 1991).

5 A tabela 1-3 resume determinadas propriedades biológicas e farmacológicas dos compostos A modificados descritos acima. A tabela 3 inclui o índice seletivamente em relação a vários PDEs. A ligação de proteína, a permeabilidade e a solubilidade dos compostos descritos anteriormente estão apresentados na tabela 2.

10 Determinados compostos da presente invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. A presente invenção analisa todos esses compostos, incluindo cis- e trans-isômeros, R- e S-enantiômeros, diastereômeros, (D)- isômeros, (L)-isômeros, suas misturas racêmicas e outras de suas misturas, quando
15 incluídas no escopo da invenção. Os átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes em um substituinte como um grupo de alquil. Esses isômeros, e também suas misturas, estão incluídos nesta invenção.

20 Além disso, se, por exemplo, caso seja desejado um enantiômero em particular de um composto da presente invenção, ele poderá ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, no qual a mistura diastereomérica é separada e o grupo auxiliar é dividido para fornecer os enantiômeros puros desejados. Como
25 alternativa, no caso em que a molécula contém um grupo funcional básico, como amino, ou um grupo funcional ácido, como carbonil, sais diastereoméricos são formados com um ácido ou base opticamente ativa apropriada, seguido pela resolução dos diastereômeros formados por
30 cristalização fracionada ou meio cromatográfico bem conhecido na arte, e recuperação subsequente dos enantiômeros puros.

Os compostos da presente invenção podem atuar como inibidores de uma ou fosfodiesterases, incluindo, por

exemplo, PDE1, PDE2 e PDE5. Os compostos da presente invenção podem ser empregados em produtos farmacêuticos para manutenção ou recuperação de saúde endotelial e saúde cardiovascular, além de tratamento de condições relacionadas à inibição de fosfodiesterases, particularmente PDE5. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser usados para o tratamento de doenças cardiovasculares, entre outras, hipertensão, doenças cerebrovasculares e do sistema urogenital, particularmente disfunção erétil. Portanto, a presente invenção também inclui métodos de tratamento de doenças cardiovasculares, hipertensão, hipertensão sistólica isolada (ISH), hipertensão pulmonar, falha aguda do coração, falha crônica do coração, doença isquêmica do coração, (inclusive, angina crônica entre outras), doença arterial periférica, pré-eclampsia, Doença de Raynaud, disfunção endotelial/pré-hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), doença de Meniere, dor neuropática em diabetes, doenças cerebrovasculares, doenças do sistema urogenital, hipertrofia prostática benigna, disfunção erétil e disfunção sexual feminina, que consiste na administração a um paciente ou animal em quantidade efetiva de qualquer um dos compostos anteriores.

Para os propósitos desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, capa interna.

Os compostos da presente invenção que foram modificados pelo anexo em pelo menos um resíduo da fórmula C fornecem propriedades farmacocinéticas modificadas, inclusive ligação de proteína in vivo não-específica. Essas propriedades farmacocinéticas ideais não consistem nem na seletividade nem na potência do composto modificado.

A modificação da ligação da proteína baseia-se na tecnologia da superfície, ou seja, no preparo e na triagem de superfícies por sua capacidade de resistir à adsorção de proteínas da solução. As superfícies resistentes à adsorção de proteínas da solução são conhecidas pelo especialista na arte como superfícies "resistentes à proteína". Os grupos funcionais podem ser selecionados para identificar o(s) grupo(s) presente(s) nas superfícies resistentes à proteína, conforme descrito em Chapman et al, por exemplo. Surveying for Surfaces that Resist the Adsorption of Proteins, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122:8303-8304; Ostuni et al. A Survey of Structure-Property Relationships of Surfaces that Resist the Adsorption of Protein, Langmuir 2001, 17:5605-5620; Holmlin, et al. Zwitterionic SAMs that Resist Nonspecific Adsorption of Protein from Aqueous Buffer, Langmuir 2001, 17:2841-2850; and Ostuni et al. Self-Assembled Monolayers that Resist the Adsorption of Proteins and the Adhesion of Bacterial and Mammalian Cells, Langmuir 2001, 17:6336-6343.

Em geral, a ligação de proteína é avaliada pela medição da capacidade de moléculas da invenção para ligar a um ou mais componentes de soro humano ou similares. Em uma representação, os resíduos funcionais adequados podem ser identificados por triagem de superfícies que consistem nesses resíduos, por sua capacidade de resistir à adsorção de componentes do soro, inclusive, proteínas de soro e, preferencialmente proteínas de soro humano, entre outras. Os resíduos candidatos podem ser triados diretamente anexando-os a um suporte sólido e testando o suporte para resistência da proteína. Como alternativa, os resíduos candidatos são incorporados em ou ligados a moléculas de interesse farmacêutico. Esses compostos podem ser sintetizados em um suporte sólido ou ligados a um suporte sólido após a síntese. Em um exemplo sem limitação de um

teste de ligação direta, os resíduos funcionais candidatos imobilizados ou moléculas que incorporam esses resíduos são testados por sua capacidade de ligação dos componentes do soro. Os componentes de soro podem ser etiquetados com uma
5 parte de sinalização para detecção ou um reagente secundário etiquetado que se liga a esses componentes de soro pode ser usado.

As superfícies resistentes à adsorção de proteínas da solução são conhecidas como superfícies "resistentes à
10 proteína". Os grupos funcionais podem ser selecionados para identificar o(s) grupo(s) presente(s) nas superfícies resistentes à proteína, conforme descrito em Chapman et al, por exemplo. Surveying for Surfaces that Resist the Adsorption of Proteins, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122:8303-
15 8304; Ostuni et al. A Survey of Structure-Property Relationships of Surfaces that Resist the Adsorption of Protein, Langmuir 2001, 17:5605-5620; Holmlin, et al. Zwitterionic SAMs that Resist Nonspecific Adsorption of Protein from Aqueous Buffer, Langmuir 2001, 17:2841-2850;
20 and Ostuni et al. Self-Assembled Monolayers that Resist the Adsorption of Proteins and the Adhesion of Bacterial and Mammalian Cells, Langmuir 2001, 17:6336-6343.

Depois da identificação de um resíduo funcional que fornece a resistência da proteína, um especialista na arte
25 determinará prontamente um esqueleto ou cadeia principal de um composto biologicamente ou quimicamente ativo à qual o resíduo funcional pode ser anexado pela substituição de grupo funcional do composto ativo ou substituição de um grupo funcional não essencial do composto ativo. Por
30 exemplo, conforme descrito acima, a presença de um grupo de piperazina em um composto indicará que esse grupo pode ser substituído por um resíduo funcional. Um especialista na arte, por exemplo um farmacêutico, reconhecerá outros grupos adequados em compostos ativos conhecidos que podem

ser substituídos por pelo menos um resíduo funcional. Portanto, uma biblioteca combinatória de compostos pode ser gerada conforme descrito a seguir, em que os compostos são compostos modificados que consistem em um conjugado de um
5 sítio ativo do composto (uma cadeia principal essencial de um composto que tem uma atividade desejada em particular), por exemplo, o composto A e pelo menos um resíduo funcional anexado, em que cada conjugado tem um resíduo funcional diferente anexado, por exemplo, resíduos com fórmula C, em
10 que cada grupo R é selecionado de vários grupos descritos aqui. Portanto, uma biblioteca pode ser usada para a triagem de vários resíduos funcionais diferentes para propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas, incluindo ligação de proteína não específica do composto
15 modificado.

Em representações preferidas, o suporte sólido é escolhido ou modificado para minimizar sua interação com os componentes de soro. Exemplos desses suportes e sistemas de teste são descritos nos Requerimentos Internacionais WO
20 02/48676, WO 03/12392, WO 03/18854, WO 03/54515, incluídos aqui para referência. Como alternativa, as moléculas da invenção podem ser combinadas com um ou mais componentes de soro na fase líquida e a quantidade e moléculas sem ligação determinada.

25 Uma análise de ligação também pode ser executada na fase líquida. Por exemplo, os compostos de teste podem ser misturados com um ou mais componentes de soro na fase líquida e as moléculas desligadas determinadas.

Em um exemplo de uma representação preferida, as
30 moléculas que têm ligação de proteína reduzida são identificadas como segue: uma monocamada auto-organizada de moléculas de tiol finalizada com grupos de anidrido é formada em uma superfície dourada. Um conjunto de moléculas pequenas com grupos de amina em uma extremidade e grupos

designados a resistir à ligação à albumina, por exemplo, na outra extremidade, são anexados à superfície por meio de reação entre a amina e o anidrido. O conjunto de moléculas é marcado em regiões distintas espacialmente na superfície

5 dourada para criar um arranjo de moléculas que possam resistir à ligação de proteína. Esse arranjo é exposto a uma solução que contém albumina que é etiquetada de modo fluorescente. Depois do período de incubação adequado, a superfície dourada é lavada e digitalizada em um scanner

10 fluorescente. Os grupos químicos imobilizados que se ligam à albumina serão identificados pela presença do sinal fluorescente; os grupos que resistem à ligação de albumina terão baixa fluorescência nessa parte do arranjo. Se uma proteína fluorescente não estiver disponível, os anticorpos

15 contra a proteína de interesse em combinação com anticorpos secundários fluorescentes poderão ser usados para detectar a ligação da proteína com os grupos químicos. Se um anticorpo não estiver disponível, o método de detecção sem etiqueta, como a ressonância de plasmon de superfície (SPR)

20 ou espectrometria de massa MALDI, poderá ser usado para identificar a presença da proteína em elementos individuais no arranjo. A SPR também tem a vantagem de fornecer informações cinéticas sobre a ligação da proteína aos grupos químicos.

25 O uso desse sistema não está limitado à albumina; qualquer proteína de interesse farmacocinético pode ser testada no potencial de ligação. Por exemplo, as proteínas do sangue que ligam pequenas moléculas, como α -ácido glicoproteína (AAG, AGP) e lipoproteínas, podem ser

30 expostas à ligação de arranjo e proteína detectada.

Em uma representação da invenção, os grupos químicos podem ser identificados como resistentes à ligação à P-glicoproteína (PGP) e, portanto, têm o potencial para reduzir o efluxo quando anexados a uma molécula pequena

terapêutica. Isso é particularmente importante para o desenvolvimento de drogas anticâncer, fornecer tratamento eficaz onde a resistência a várias drogas (MDR) se desenvolveu.

5 O método também poderia ser usado para identificar grupos químicos que resistem à ligação a proteínas como trombina, antitrombina e Fator Xa e, portanto, têm o potencial de controlar a coagulação.

10 Este método também seria útil para identificar grupos que aprimoram a terapia, designados como terapias suplementares ou de substituição em que a ligação da proteína e as propriedades PK são muito importantes, por exemplo, hormônios e suas proteínas de ligação e esteróides e suas proteínas de ligação como testosterona e globulina
15 de ligação de e hormônio sexual (SHBG).

A seguir, é descrito um método baseado na superfície para identificar grupos que podem aprimorar a solubilidade de pequenas moléculas. Uma monocamada auto-organizada de moléculas de tiol finalizada com grupos de maleimida é
20 formada em uma superfície dourada. Um conjunto de moléculas pequenas com grupos de tio em uma extremidade e grupos hidrofílicos na outra extremidade é anexado à superfície por meio da reação entre o tiol e a maleimida. O conjunto de moléculas é marcado em regiões distintas espacialmente
25 na superfície dourada para criar um arranjo de moléculas que possam aumentar a solubilidade de uma molécula pequena. Gotas de líquidos polares (por exemplo, água) e hidrofóbicos (por exemplo, octanol) são pingadas em cada elemento do arranjo. Os ângulos de contato dos dois
30 líquidos em cada elemento são medidos em cada elemento do arranjo, usando um goniômetro. Como alternativa, a capacidade de umectação de um líquido particular em uma superfície que apresenta um grupo químico pode ser determinada medindo-se a área da superfície coberta por uma

gota quando vista de cima (o ângulo de alto contato produzirá gotas de área pequena; os ângulos de baixo contato cobrirão as áreas maiores). O ângulo de contato de um líquido em uma superfície que apresenta um grupo químico é inversamente proporcional à miscibilidade do grupo químico com esse líquido (solvente). Por exemplo, um grupo químico para o qual a água tem um ângulo de contato elevado quando é apresentada na superfície, como metil (CH_3), tem baixa miscibilidade com água, ou seja, tenderá a reduzir a solubilidade de uma molécula pequena. De modo inverso, um grupo químico para o qual a água tem um ângulo de contato baixo quando é apresentada na superfície, como carboxil (COOH), tem baixa miscibilidade com água, ou seja, tenderá a aumentar a solubilidade de uma molécula pequena. Conjuntos de grupos químicos podem ser triados rapidamente usando ângulos de contato em superfícies para identificar grupos que aprimoram a solubilidade ou reduzem a hidrofiliicidade. Esta abordagem pode ser usada para avaliar o efeito na solubilidade dos grupos químicos usados de acordo com a invenção.

Um parâmetro comum para a capacidade de uma molécula pequena para cruzar a membrana de lipídeo de uma célula é $\log P$, em que P é o coeficiente da partição do composto entre o octanol e a água. O ângulo de contato relativo de uma superfície que apresenta grupos químicos de octanol e água oferece, portanto, um método empírico rápido para classificar grandes quantidades de grupos químicos para seu efeito potencial no $\log P$ de um composto.

A dependência do pH da solubilidade de moléculas pequenas pode ser tratada nesse método, medindo-se os ângulos de contato de soluções em diferentes pHs. O parâmetro equivalente ao $\log P$ neste caso é $\log D$, em que D é o coeficiente de distribuição, definido como a proporção da soma das concentrações de todas as espécies do composto no

octanol para a soma das concentrações de todas as espécies do composto em água a vários pHs. Os ângulos de contato medidos a diferentes pHs oferecem a possibilidade de uma medida equivalente para logD.

5 Também será útil triar os compostos candidatos por sua capacidade para que sejam ativamente transportados pelas membranas da célula e células ou por sua resistência a tal transporte. Por exemplo, será facilmente notado que as moléculas anticâncer úteis farmacologicamente podem ser
10 limitadas em sua efetividade em razão do transporte ativo para fora das células de tumor de destino. De modo semelhante, foi observado que as monocamadas de células endoteliais capilares transportam unidirecionalmente a vincristina do lado basal para o lado apical, prevenindo
15 efetivamente o agente anticâncer contra a entrada do sistema nervoso central. Em algumas instâncias, os grupos químicos de valor irão, além de reduzir a ligação de proteína não específica, aprimorar a farmacocinética, aperfeiçoando o transporte passivo ou ativo para o sítio de
20 ação e/ou inibir o transporte proveniente do sítio de ação.

O cérebro é um dos tecidos mais difíceis para as moléculas pequenas penetrarem. As junções neurovasculares são rígidas e contêm pouquíssimos transportadores ativos que são amplamente responsáveis pela retirada de moléculas
25 pequenas do cérebro. A rota paracelular (entre as junções celulares) não está disponível para moléculas pequenas, mas somente a rota transcelular (através de todas as membranas celulares). Classicamente, as moléculas destinadas ao cérebro, como benzodiazepinas, são hidrofóbicas para
30 permitir que penetrem nas membranas celulares. A invenção presente é compatível com a procura de grupos químicos que tornam a proteína resistente e minimizam o problema comum de ligação de proteína em excesso associado a moléculas como benzodiazepinas; isso requer alta dosagem ao

considerar o percentual elevado de ligação às proteínas do soro. As abordagens descritas anteriormente para a identificação dos ligadores de PGP ajudarão a otimizar moléculas para o tempo de residência aprimorado no cérebro.

5 Vários sistemas do modelo estão disponíveis, empregando monocamadas de vários tipos de célula, para avaliação de transporte ativo de substâncias ativas farmacologicamente. Por exemplo, as monocamadas de células epiteliais intestinais Caco-2 podem ser usadas para avaliar
10 o transporte ativo de substâncias entre o intestino e o fluxo sanguíneo. Quando colocado em uma superfície que permite o fluxo de material apical para basolateral e vice-versa, tais células formam uma membrana biológica que pode ser usada para estimular a absorção e a biodisponibilidade
15 fisiológica. Em outro exemplo, as linhas da célula endotelial capilar do cérebro de rato (MBEC) foram estabelecidas para avaliar o transporte ativo para dentro e para fora do sistema nervoso central. Outro exemplo dessas células são as células de carcinoma de cólon humano HT29.
20 Além disso, as monocamadas que expressão proteínas transportadoras em particular podem ser estabelecidas usando as células transfectadas. Por exemplo, Sasaki et al (2002) J. Biol. Chem. 8:6497 usou uma monocamada de célula Madin-Darby canine kidney (célula de rim de cão)
25 transfectada duplamente para estudar o transporte de ânions orgânicos.

Alternativas às monocamadas de célula podem ser usadas para examinar a permeabilidade. As alternativas geralmente consistem em uma estrutura biológica capaz de realizar
30 transporte ativo e incluir, entre outros, órgãos do trato digestivo obtidos dos animais de laboratório e órgãos ou membranas reconstituídas criadas in vitro de células semeadas em uma matriz artificial.

Sob outro aspecto, a presente invenção fornece composições aceitáveis farmacologicamente que consistem em uma quantidade efetiva terapêuticamente de um ou mais dos compostos da presente invenção, incluindo, entre outros, os compostos descritos acima e aqueles mostrados nas figuras, formulados juntos com um ou mais portadores farmacologicamente (aditivos) e/ou diluentes. Conforme descritas em detalhes abaixo, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser especificamente formuladas para administração na forma sólida ou líquida, inclusive aquelas adaptadas para a seguinte: (1) administração oral, por exemplo, líquidos (soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas), tabletes, por exemplo, aqueles destinados a absorção bucal, sublingual e sistêmica, pílulas, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua; (2) administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou epidural como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril ou formulação de liberação sustentada; (3) aplicação tópica, por exemplo, como um creme, unguento ou um adesivo de liberação controlada ou pulverizador aplicado à pele; (4) de modo intravaginal ou intra-retal, por exemplo, como um supositório vaginal, creme ou espuma; (5) de modo sublingual; (6) de modo ocular; (7) de modo transdérmico; ou (8) de modo nasal.

A frase "quantidade efetiva terapêuticamente", da maneira usada aqui, significa a quantidade de um composto, material ou composição que consiste em um composto da presente invenção, eficaz para a produção de determinado efeito terapêutico desejado em pelo menos uma subpopulação de células em um animal em uma proporção de benefício/risco razoável aplicável a qualquer tratamento médico, por exemplo, efeitos colaterais razoáveis aplicáveis por qualquer tratamento médico.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para se referir a esses compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de consideração médica, adequadas para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais com resposta a toxicidade, irritação, alergia ou outros problemas ou complicações, igual em proporção de benefício/risco razoável.

A frase "portador aceitável farmaceuticamente", da maneira usada aqui, significa um material, composição ou veículo aceitável farmaceuticamente, como um recheio líquido ou sólido, diluente, excipiente, auxiliar de fabricação (por exemplo, lubrificante, silicato de magnésio, estearato de cálcio ou zinco ou ácido estérico), ou material para encapsulação de solvente, envolvido no portamento ou transporte do compostos de um órgão, ou parte do corpo, para outro órgão, ou parte do corpo. Cada portador deve ser "aceitável" para que seja compatível com outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como portadores aceitáveis farmaceuticamente incluem: (1) açúcares, como lactose, glucose e sucrose; (2) amidos, como amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e celulose acetato; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteiga de cacau e ceras de supositório; (9) óleos, como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, como propileno glicol; (11) polóis, como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, como etil oleato e etil laurato; (13) ágar; (14) agentes de tamponamento, como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16)

água livre de pirogênio; (17) salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tamponadas com pH; (21) poliésteres, policarbonatos e/ou polianidridos; e (22) outras substâncias não-tóxicas compatíveis empregadas nas formulações farmacêuticas.

Conforme estabelecido acima, determinadas representações dos compostos atuais podem conter um grupo funcional básico, como amino ou alquilamino e são, portanto, capazes de formar sais aceitáveis farmacologicamente com ácidos aceitáveis farmacologicamente. O termo "sais aceitáveis farmacologicamente", neste sentido, se refere aos sais de adição de ácido relativamente não-tóxicos, inorgânicos e orgânicos de compostos da presente invenção. Esses sais podem ser preparados *in situ* no processo de fabricação do veículo de administração ou forma de dosagem ou estabelecendo reação separadamente de um composto purificado da invenção em sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e, dessa forma, isolando o sal formado durante a purificação subsequente. Sais representativos incluem hidrobrometo, hidrocloreto, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato e sais de laurilsulfonato e similares. (Consulte, por exemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Os sais aceitáveis farmacologicamente dos compostos do objeto incluem sais não-tóxicos convencionais ou sais de amônia quaternária dos compostos, por exemplo, de ácidos orgânicos ou inorgânicos não-tóxicos. Por exemplo, esses sais não-tóxicos convencionais incluem os derivados de ácidos inorgânicos como hidrocloreto, hidrobromico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e similares; e os

sais preparados de ácidos orgânicos como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicíclico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, 5 toluenesulfônico, metanosulfônico, etano disulfônico, oxálico, isotiônico e similares.

Em outros casos, os compostos da presente invenção podem conter um ou mais grupos funcionais acídicos e, 10 portanto, são capazes de formar sais aceitáveis farmacologicamente com bases aceitáveis farmacologicamente. O termo "sais aceitáveis farmacologicamente", nesses exemplos, se refere aos sais de adição de relativamente não-tóxicos, inorgânicos e orgânicos de compostos da presente invenção. 15 Esses sais podem ser, do mesmo modo, preparados *in situ* no processo de fabricação do veículo de administração ou da forma de dosagem ou por determinação de reação separadamente do composto purificado em sua forma de ácido livre com uma base adequada, como hidróxido, carbonato ou 20 bicarbonato ou um cátion de metal aceitável farmacologicamente, com amônia ou com uma amina orgânica primária, secundária ou terciária aceitável farmacologicamente. Sais metálicos álcali ou alcalino-terrosos incluem lítio, sais de sódio, potássio, cálcio, 25 magnésio, alumínio e similares. Aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilamina, dietilamina, etil enodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina e similares. (Consulte, por exemplo, Berge et al., supra).

30 Os agentes umectantes, emulsificadores e lubrificantes, como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes colorantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, agentes de

condimentação e aromatizantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes nas composições.

Exemplos de antioxidantes aceitáveis farmacologicamente incluem: (1) antioxidantes solúveis em água como ácido
5 ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e similares; (2) antioxidantes solúveis em óleo, como ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol e similares
10 e (3) agentes quelantes de metal, como ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e similares.

Formulações da presente invenção incluem as adequadas para administração oral, nasal, tópica (inclusive bucal e
15 sublingual), retal, vaginal e/ou parenteral. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dose unitária e preparadas por qualquer um dos métodos conhecidos na arte farmacológica. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinado com um material
20 portador para produzir uma única forma de dosagem variará, dependendo do paciente em tratamento, do modo de administração em particular. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinado com um material portador para produzir uma única forma de dosagem será, de modo geral, a
25 quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. De modo geral, de 100%, essa quantidade atingirá de 0,1% a aproximadamente 99% de ingrediente ativo, preferencialmente de 5% a aproximadamente 70%, mais preferencialmente, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

30 Em determinadas representações, uma formulação da presente invenção consiste em um excipiente selecionado do grupo que consiste em ciclodextrinas, celulosas, lipossomos, agentes de formação de micela, por exemplo, ácidos biliares e portadores poliméricos, por exemplo,

poliésteres e polianidridos; e um composto da presente invenção. Em determinadas representações, uma formulação citada anteriormente representa de modo biodisponível oral um composto da presente invenção.

5 Métodos de preparo dessas formulações ou composições incluem a etapa de associação de um composto da presente invenção ao portador e, opcionalmente, um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas ao associar, uniforme e estreitamente, um
10 composto da presente invenção a portadores líquidos ou um portador sólido precisamente dividido ou ambos e, se necessário, dando forma ao produto.

As formulações da invenção adequadas para administração podem estar na fórmula de cápsulas, pílulas,
15 tabletes, pastilhas (usando uma base aromatizada, geralmente sucrose e acácia ou tragacanto), em pó, grânulos ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou água em óleo ou como um elixir ou xarope ou pastilhas
20 (usando a base inerte, como gelatina e glicerina ou sucrose e acácia) e/ou como enxaguantes bucais e similares, cada um contendo uma quantidade predeterminada de um composto da presente invenção como um ingrediente ativo. Um composto da presente invenção também pode ser administrado como um
25 bolo, eletuário ou pasta.

Nas formas de dosagem sólida da invenção para administração oral (cápsulas, tabletes, pílulas, drágeas, pó, grânulos, comprimidos e similares), o ingrediente ativo é misturado com um ou mais portadores aceitáveis
30 farmacologicamente, como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou qualquer um entre os seguintes: (1) recheios ou estendedores, como amidos, lactose, sucrose, glucose, manitol e/ou ácido sílico; (2) ligadores, como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina,

polivinil pirrolidona, sucrose e/ou acácia; (3) humectantes, como glicerol; (4) agentes desintegrantes, como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, determinados silicatos e carbonato de sódio; (5) agentes retardantes da solução, como parafina; (6) aceleradores de absorção, como compostos de amônio quaternário e surfactantes, como poloxâmero e lauril sulfato de sódio; (7) agentes umectantes, como cetil álcool, glicerol monostearato e surfactantes não-iônicos; (8) absorventes como caulim e argila de bentonita; (9) lubrificantes, como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, glicóis de polietileno sólido, sulfato de sódio lauril, estearato de zinco, estearato de sódio, ácido esteárico e suas mistura; (10) agentes colorantes; e (11) agentes de liberação controlada como crospovidona ou etil celulose. No caso de cápsulas, tabletes e pílulas, as composições farmacêuticas também podem consistir em agentes de tamponamento. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas como recheios em cápsulas gelatinosas maleáveis e duras, usando tais excipientes como lactose ou açúcares de leite, bem como polietileno glicóis de peso molecular elevado e similares.

Um tablete pode ser feito por compressão ou modelagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os tabletes comprimidos podem ser preparados usando ligador (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrador (por exemplo, glicolato de amido de sódio ou carboximetil celulose de sódio de ligação cruzada), agente ativo ou dispersante de superfície. Os tabletes moldados podem ser feitos modelando-se em uma máquina adequada uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

Os tabletes, e outras formas de dosagem sólida das composições farmacêuticas da presente invenção, como

drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos, podem ser opcionalmente obtidos ou preparados com revestimentos e cascas, como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na arte de formulação farmacêutica. Eles também podem ser formulados de modo a proporcionar liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo, usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em várias proporções para fornecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes de polímero, lipossomos e/ou microsferas. Eles podem ser formulados para liberação rápida, por exemplo, secado por congelamento. Eles podem ser esterilizados por filtração, por exemplo, por meio de um filtro de retenção de bactéria ou incorporação de agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água esterilizada ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso. Essas composições também podem conter opcionalmente os agentes de opacificação e podem ter uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) ou preferencialmente, em uma determinada porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de maneira retardada. Exemplos de composições incorporadas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O ingrediente ativo também pode ser de forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes descritos acima.

As formas de dosagem líquida para administração oral dos compostos da invenção incluem emulsões, microemulsões, soluções suspensões, xaropes e elixires aceitáveis farmacêuticamente. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquida podem conter diluentes inertes normalmente usados na arte, como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, como etil álcool, isopropil álcool, etil carbonato, etil acetato, benzil álcool, benzil benzoato, propileno glicol,

1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e sésamo), clicerol, tetrahidrofuril álcool, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano e suas
5 misturas.

Além dos diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes como agentes umectantes, emulsificantes e de suspensão, adoçantes, aromatizantes, corantes e conservantes.

10 As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, alcoóis de isostearil etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto e suas
15 misturas.

As formulações das composições farmacêuticas da invenção para administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como supositório, que pode ser preparado misturando-se um ou mais compostos da invenção com um ou
20 mais excipientes ou portadores não-irritantes adequados que consistem, por exemplo, em manteiga de cacau, polietileno glicol, cera de supositório ou salicilato e que é sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura do corpo e, portanto, derreterá na cavidade retal ou vaginal e liberará
25 o composto ativo.

As formulações da presente invenção, que são adequadas para administração vaginal, também incluem formulações de supositórios vaginais, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou pulverizadores que contêm esses portadores,
30 considerados apropriados na arte.

As formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pó, pulverizadores, unguentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, adesivos e inalantes. O composto ativo pode ser

misturado sob condições estéreis com um portador aceitável farmacêuticamente e com quaisquer conservantes, tampões ou propelentes que podem ser necessários.

5 Unguentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta invenção, excipientes, como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, glicóis de polietileno, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou suas misturas.

10 Pós e pulverizadores podem conter, além de um composto desta invenção, excipientes como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida ou misturas dessas substâncias. Os pulverizadores podem conter adicionalmente propelentes
15 comuns como clorofluorohidrocarbonetos e hidrocarbonetos não-substituídos voláteis, como butano e propano.

Os adesivos transdérmicos acrescentaram a vantagem de fornecer distribuição controlada de um composto da presente invenção ao corpo. Essas formas de dosagem podem ser feitas
20 dissolvendo-se ou dispersando-se o composto no meio adequado. Os aprimoradores de absorção também podem ser usados para aprimorar o fluxo do composto na pele. A velocidade desse fluxo pode ser controlada fornecendo-se uma membrana de controle de velocidade ou dispersar o
25 composto em uma matriz ou gel de polímero.

As formulações oftálmicas, unguentos para os olhos, pó, soluções e similares também são incluídas no escopo desta invenção.

30 As composições farmacêuticas desta invenção, adequadas para administração parenteral, consistem em um ou mais compostos da invenção em combinação com uma ou mais soluções aquosas ou não-aquosas isotônicas estéreis, dispersões, suspensões ou emulsões ou pós estéreis aceitáveis farmacêuticamente que podem ser reconstituídas

em soluções injetáveis estéreis ou dispersões pouco antes do uso, podendo conter açúcares, alcoóis, antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que produzem a formulação isotônica com o sangue dos recipientes ou agentes de suspensão ou de engrossamento.

Exemplos de portadores adequados aquosos e não-aquosos que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol e similares), e suas misturas adequadas, óleos vegetais, como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, como etil oleato. A fluidez pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões e pelo uso de surfactantes.

Essas composições também podem conter adjuvantes como conservantes, agentes umectantes, emulsificantes e dispersantes. A prevenção da ação de micro-organismos sobre os compostos do objeto pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifungos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico fenol e similares. Também pode ser desejado incluir agentes isotônicos, como açúcares, cloreto de sódio e similares nas composições. Além disso, a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ocorrer pela inclusão de agentes que retardam a absorção como monostearato de alumínio e gelatina.

Em alguns casos, para prolongar o efeito de uma droga, é desejável reduzir a velocidade de absorção da droga de injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser obtido pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade de água deficiente. A velocidade de absorção da droga depende de sua velocidade de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da

forma cristalina. Como alternativa, a absorção retardada de uma forma de droga administrada de maneira parenteral é obtida pela dissolução ou suspensão da droga em um veículo óleo.

5 As formas de depósito injetáveis são constituídas pela formação de matrizes de microencapsulação dos compostos do objeto em polímeros biodegradáveis como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da proporção da droga para o polímero, e da natureza do polímero em particular
10 empregado, a velocidade da liberação da droga pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis do depósito também são preparadas pela captura da droga em lipossomos ou microemulsões que são compatíveis
15 com o tecido do corpo.

 Quando os compostos da presente invenção são administrados como elementos farmacêuticos, em humanos e animais, eles podem ser aplicados isoladamente ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, 0,1 a 99%
20 (mais preferencialmente, 10 a 30%) do ingrediente ativo em combinação com um portador aceitável farmacêuticamente.

 Os preparados da presente invenção podem ser administrados por via oral, parenteral, tópica ou retal. São administrados em formas adequadas para cada via de
25 administração. Por exemplo, eles são administrados na forma de tabletes ou cápsula, por injeção, inalação, loção para os olhos, unguento, supositório, etc administração por injeção, infusão ou inalação; tópica por loção ou unguento; e retal por supositórios. As administrações orais são
30 preferenciais.

 As frases "administração parenteral" e "administrado(a) de forma parenteral", conforme usadas aqui, significam modos de administração além da administração enteral e tópica, normalmente por injeção, e

incluem, entre outras formas, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intra-orbital, intracardiaca, intradermal, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, 5 intra-articular, subcapsular, subaracnóidea, intra-espinhal e intraesternal.

As frases "administração sistêmica", "administrado(a) sistemicamente", "administração periférica" e "administrado(a) perifericamente", conforme usadas aqui 10 significam a administração de um composto, droga ou outro material além de diretamente no sistema nervoso central, como o que penetra no sistema do paciente e, dessa forma, está sujeito ao metabolismo e outros processos similares, por exemplo, administração subcutânea.

Esses compostos podem ser administrados aos humanos e 15 outros animais por terapia por qualquer via adequada de administração, inclusive, oral, nasal, como, por exemplo, por pulverizador, retal, intravaginal, parenteral, intracisternal, e tópica, como por pós, unguentos ou gotas, 20 inclusive bucal e sublingual.

Independentemente da via de administração selecionada, os compostos da presente invenção, que podem ser usados em uma forma hidratada adequada e/ou as composições farmacêuticas da presente invenção, são formuladas em 25 formas de dosagem aceitáveis farmacêuticamente pelos métodos convencionais conhecidos pelos especialistas na arte.

Os níveis de dosagem real dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados 30 para obter uma quantidade do ingrediente ativo que é eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para um determinado paciente, composição e modo de administração sem ser tóxica ao paciente.

O nível de dosagem selecionado dependerá de vários fatores, que incluem a atividade do composto em particular empregado da presente invenção, ou éster, sal ou sua amida, via de administração, tempo de administração, velocidade de excreção ou metabolismo do composto em particular empregado, velocidade e extensão da absorção, duração do tratamento, outras drogas, compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto em particular empregado, idade, sexo, peso, condição, saúde geral e histórico médico anterior do paciente em tratamento e fatores similares bem conhecidos na área médica.

Um médico ou veterinário que tenha habilidade comum na área pode determinar e prescrever prontamente a quantidade efetiva da composição farmacêutica necessária. Por exemplo, o médico ou veterinário pode iniciar doses dos compostos da invenção empregados na composição farmacêutica em níveis inferiores ao necessário para obter o efeito terapêutico desejado e aumentar gradativamente a dosagem até que o efeito desejado seja atingido.

De modo geral, uma dose diária adequada de um composto da invenção será a quantidade do composto na menor dose eficaz o suficiente para produzir um efeito terapêutico. Tal dose eficaz geralmente dependerá dos fatores descritos acima. Em geral, as doses orais, intravenosas, intracerebroventriculares e subcutâneas dos compostos desta invenção para um paciente, quando usadas para os efeitos analgésicos indicados, atingirão de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por quilograma do peso corporal por dia.

Se desejada, a dose diária efetiva do composto ativo pode ser administrada como duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses separadamente a intervalos apropriados durante todo o dia, opcionalmente em formas de dosagem

unitária. A dosagem preferencial é uma administração por dia.

Embora seja possível para um composto da presente invenção ser administrado sozinho, é preferível administrar
5 o composto como uma formulação farmacêutica (composição).

Os compostos, de acordo com a invenção, podem ser formulados para administração de qualquer maneira conveniente para uso em medicamento humano ou veterinário, por analogia com outros produtos farmacêuticos.

10 Sob outro aspecto, a presente invenção fornece composições aceitáveis farmacêuticamente que consistem em uma quantidade efetiva terapeuticamente de um ou mais compostos do objeto, conforme descrito acima, formulados juntos com um ou mais portadores aceitáveis
15 farmacêuticamente (aditivos) e/ou diluentes. Conforme descritas em detalhes abaixo, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser especificamente formuladas para administração na forma sólida ou líquida, inclusive aquelas adaptadas para a seguinte: (1) administração oral, por exemplo, por meio líquido (soluções e suspensões
20 aquosas ou não aquosas), tabletes, bolos, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua; (2) administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril; (3) aplicação tópica, por exemplo, um
25 creme, unguento ou pulverizado aplicado à pele, pulmões ou membranas mucosas; ou (4) intravaginal ou intra-retal, por exemplo, um supositório, creme ou espuma; (5) sublingual ou bucal; (6) ocular; (7) transdérmico; ou (8) nasal.

30 O termo "tratamento" inclui também a profilaxia, a terapia e a cura.

O paciente que recebe esse tratamento é qualquer animal necessitado, incluindo primatas, em determinados seres humanos e outros mamíferos, como equinos, bovinos,

suínos e bovídeos; e aves domésticas e animais de estimação de modo geral.

O composto da invenção pode ser administrado como tal ou em combinação com portadores aceitáveis
5 farmacologicamente, e também pode ser administrado juntamente com agentes antimicrobianos como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e glicopeptídeos. A terapia conjuntiva inclui administração sequencial, simultânea e separada do composto ativo, de maneira que os
10 efeitos terapêuticos da primeira administração não desapareçam totalmente quando a subsequente for administrada.

A adição do composto ativo da invenção à alimentação animal é preferencialmente realizada preparando-se uma pré-
15 combinação de alimentação apropriada que contém o composto ativo em uma quantidade efetiva e incorporando-se a pré-combinação na proporção integral.

Como alternativa, um intermediário concentrado ou suplemento alimentício que contém o ingrediente ativo pode
20 ser misturado no alimento. A maneira com que essas pré-combinações de alimento e proporções integrais podem ser preparadas e administradas são descritas em livros de referência (como "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 ou "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).
25

Recentemente, a indústria farmacêutica introduziu a tecnologia de microemulsificação para aprimorar a biodisponibilidade de alguns agentes farmacêuticos lipofílicos (insolúveis em água). Exemplos incluem
30 Trimetrina (Dordunoo, S. K., et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 and REV 5901 (Sheen, P. C, et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Entre outras coisas, a microemulsificação fornece a biodisponibilidade aperfeiçoada, direcionando

preferencialmente a absorção para o sistema linfático no lugar do sistema circulatório, que desvia do fígado e previne a destruição dos compostos na circulação hepatobiliar.

5 Sob um aspecto da invenção, as formulações contêm micelas formadas de um composto da presente invenção e pelo menos um portador anfifílico, em que as micelas têm um diâmetro médio de menos de aproximadamente 100 nm. As representações mais preferidas fornecem micelas que têm um
10 diâmetro médio inferior a aproximadamente 50 nm, e representações mais preferidas fornecem micelas que têm um diâmetro médio inferior a aproximadamente 30 nm, ou menos de aproximadamente 20 nm.

Embora todos os portadores anfifílicos adequados sejam
15 considerados, os portadores atualmente preferidos são geralmente aqueles que têm status GRAS (Generally-Recognized-as-Safe, Geralmente reconhecidos como seguros) e que podem solubilizar o composto da presente invenção e microemulsificá-lo em um estágio posterior quando a solução
20 entra em contato com uma fase de água complexa (como uma encontrada no trato gastrointestinal humano). Geralmente, os ingredientes anfifílicos que atendem essas necessidades têm valores de HLB (hydrophilic to lipophilic balance, equilíbrio hidrofílico-hipofílico) de 2-2- e suas
25 estruturas contêm radicais alifáticos de cadeia contínua no intervalo de C-6 a C-20. Exemplos são glicerídeos graxos glicolizados por polietileno e glicóis polietileno.

Os portadores anfifílicos particularmente anfifílicos são glicerídeos de ácido graxo saturado e monoinsaturado,
30 como aqueles obtidos de vários óleos vegetais integralmente ou parcialmente hidrogenados. Esses óleos podem consistir, de maneira vantajosa, em tri-, di- e monoglicerídeos de ácido graxo e em ésteres de di- e monopolietilenoglicol de ácidos graxos correspondentes, com uma composição de ácido

graxo preferida particularmente, incluindo ácido cáprico 4-10, ácido cáprico 3-9, ácido láurico 40-50, ácido mirístico 14-24, ácido palmítico 4-14 e ácido esteárico 5-15%. Outra classe útil de portadores anfifílicos inclui sorbitano e/ou
5 sorbitol parcialmente esterificados com ácidos graxos monoinsaturados (série SPAN) ou análogos etoxilados correspondentes (série TWEEN).

Portadores anfifílicos disponíveis são particularmente considerados, incluindo a série Gelucire, o Labrafil, o
10 Labrasol ou o Lauroglicol (todos fabricados e distribuídos pela Gattefosse Corporation, Saint Priest, France), PEG-mono-oleato, PEG-di-oleato, PEG-monolaurato e di-laurato, Lecitina, Polisorbato 80 etc (produzido e distribuído por várias empresas nos EUA e no mundo inteiro).

15 Polímeros hidrofílicos adequados para uso na presente invenção são aqueles prontamente solúveis em água, que podem ser anexados de maneira covalente a um lipídeo de formação de vesícula e que sejam tolerados in vivo sem efeitos tóxicos (ou seja, são biocompatíveis). Polímeros
20 adequados incluem polietileno glicol (PEG), ácido polilático (também chamado de polilactídeo), poliglicólico (também chamado de poliglicolídeo), um copolímero de ácido polilático-poliglicólico e polivinil álcool. Polímeros preferidos são aqueles que têm um peso molecular de
25 aproximadamente 100 ou 120 daltons a até aproximadamente 5000 ou 10000 daltons e, mais preferencialmente, de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 5000 daltons. Em uma representação particularmente preferida, o polímero é polietilenoglicol com um peso molecular de
30 aproximadamente 100 a aproximadamente 5000 daltons e mais preferencialmente com um peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 5000 daltons. Em uma representação particularmente preferida, o polímero é polietilenoglicol de 750 daltons (PEG (750)). Os polímeros usados na presente

invenção têm um peso molecular significativamente pequeno, aproximadamente 100 daltons, comparado ao grande MW de 5000 daltons ou mais, usado em técnicas de pegilação padrão. Os polímeros também podem ser definidos pelo número de
5 monômeros; uma representação preferida da presente invenção usa polímeros de pelo menos aproximadamente três monômeros, como polímeros PEG que consistem em três monômeros (aproximadamente 150 daltons).

Outros polímeros hidrofílicos que podem ser adequados
10 para uso na presente invenção incluem polivinilpirrolidona, polimetoxazolina, polietiloxazolina, poli-hidroxipropil metacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida e celulosas derivadas como hidroximetilcelulose ou hidroxietilcelulose.

Em determinadas representações, uma formulação da
15 presente invenção consiste em um polímero biocompatível selecionado do grupo que consiste em poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos, polímeros de polivinil,
20 poliglicolidos, polisiloxanos, poliuretanos e seus copolímeros, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido lático e ácido glicólico, polianidridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido bórico), poli(ácido valérico), poli(lactídeo-co-caprolactona),
25 polissacarídeos, proteínas, ácidos poli-hialurônicos, policianoacrilatos e misturas, misturas ou seus copolímeros.

As características de liberação de uma formulação da presente invenção dependem do material de encapsulação, da
30 concentração da droga encapsulada e da presença dos modificadores de liberação. Por exemplo, a liberação pode ser manipulada para ser dependente de pH, por exemplo, usando um revestimento sensível ao pH que é liberado somente a um pH baixo, como no estômago, ou a um pH alto,

como no intestino. Um revestimento entérico pode ser usado para impedir que a liberação ocorra antes da passagem pelo estômago. Vários revestimentos ou misturas de cianamida encapsulada em diferentes materiais podem ser usados para
5 obter uma liberação inicial no estômago, seguida pela liberação posterior no intestino. A liberação também pode ser manipulada pela inclusão de sais ou agentes de formação de poro, que aumenta a captação de água ou a liberação da droga por difusão da cápsula. Excipientes que modificam a
10 solubilidade da droga também podem ser usados para controlar a velocidade de liberação. Os agentes que aperfeiçoam a degradação da matriz ou a liberação da matriz também podem ser incorporados. Eles podem ser acrescentados à droga, acrescentados como uma fase separada (ou seja
15 particulados) ou podem ser co-dissolvidos na fase de polímero, dependendo do composto. Em todos os casos, a quantidade deve estar entre 0,1 e trinta por cento (polímero peso/peso). Os tipos de aperfeiçoadores de degradação incluem sais inorgânicos como sulfato de amônia
20 e cloreto de amônia, ácidos orgânicos como ácido cítrico, ácido benzóico e ácido ascórbico, bases inorgânicas como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de zinco e hidróxido de zinco, e bases orgânicas como sulfato de protamina, espermina, colina,
25 etanolamina, dietanolamina e trietanolamina e surfactantes como Tween.RTM. e Pluronic.RTM. Os agentes de formação de poro que acrescentam microestrutura às matrizes (ou seja, compostos solúveis em água como sais inorgânicos e açúcares) são acrescentados como particulados. O intervalo
30 deve estar entre um e trinta por cento (polímero peso/peso).

A captação também pode ser manipulada alterando-se a o tempo de residência das partículas no intestino. Isso pode ser obtido, por exemplo, revestindo-se a partícula com, ou

selecionando como o material de encapsulação, um polímero adesivo mucoso. Os exemplos incluem a maioria dos polímeros com grupos de carboxil livres, como quitosan, celuloses e especialmente poliacrilatos (conforme usado aqui, os poliacrilatos se referem a polímeros que incluem grupos de acrilato e grupos de acrilato modificado como cianoacrilatos e metacrilatos).

Os compostos do objeto podem ser sintetizados usando os métodos de síntese de combinação descritos nesta seção. As bibliotecas de combinação dos compostos podem ser usadas para a triagem de atividade farmacêutica, agroquímica ou outra atividade relacionada biológica ou médica ou qualidades relacionadas ao material. Uma biblioteca combinatória para o propósito da presente invenção é uma mistura de compostos relacionados quimicamente que podem ser triados juntamente para uma propriedade desejada; as bibliotecas citadas podem estar em uma solução ou ligadas de modo covalente a um suporte sólido. O preparo de muitos compostos relacionados em uma única reação reduz e simplifica muito o número de processos de triagem a serem executados. A triagem para a propriedade biológica, farmacêutica, agroquímica ou física apropriada pode ser feita pelos métodos convencionais.

A diversidade em uma biblioteca pode ser criada em vários níveis diferentes. Por exemplo, os grupos de aril de substrato usados em uma abordagem combinatória podem ser diversos em termos de parte de aril, por exemplo, uma variedade de termos da estrutura do anel e/ou podem variar em relação a outros substituintes.

Várias técnicas estão disponíveis na arte para gerar bibliotecas combinatórias de moléculas orgânicas pequenas. Consulte, por exemplo, Blondelle et al. (1995) Trends Anal. Chem. 14:83; as Patentes Norte-americanas de Affymax 5.359.115 e 5.362.899; a Patente Norte-americana de Ellman

5.288.514: a publicação de Still et al. PCT WO 94/08051; Chen et al. (1994) JACS 116:2661 : Kerr et al. (1993) JACS 115:252; publicações PCT WO92/10092, WO93/09668 e WO91/07087; e a publicação PCT de Lerner et al. 5 WO93/20242). Portanto, várias bibliotecas de aproximadamente 16 a 1.000.000 ou mais diversómeros podem ser sintetizadas e triadas para uma atividade ou propriedade em particular.

Em uma representação de exemplo, uma biblioteca de 10 diversómeros substituídos podem ser sintetizada usando as reações do objeto adaptadas às técnicas descritas na publicação de Still et al. WO 94/08051, por exemplo, ligação a uma pérola de polímero por um grupo hidrolisável ou fotolisável, por exemplo, localizado em uma das posições 15 do substrato. De acordo com a técnica de Still et al., a biblioteca é sintetizada em um conjunto de pérolas, cada pérola inclui um conjunto de etiquetas que identifica um diversómero em particular nessa pérola. Em uma representação, que é particularmente adequada para 20 descobrir os inibidores de enzima, as pérolas podem ser dispersas na superfície de uma membrana permeável, e os diversómeros liberados das pérolas, por lise do ligador da pérola. O diversómero de cada pérola se difundirá pela membrana até uma zona de teste, na qual interagirá com um 25 ensaio de enzima. As descrições detalhadas de várias metodologias combinatórias são fornecidas abaixo.

Uma tendência crescente no campo da química combinatória é a exploração de sensibilidade de técnicas como espectrometria de massa (MS), por exemplo, que pode 30 ser usada para caracterizar quantidades subfemtomolares de um composto e determinar diretamente a constituição química de um composto selecionado de uma biblioteca combinatória. Por exemplo, onde a biblioteca é fornecida em uma matriz de suporte insolúvel, populações discretas de compostos podem

ser liberadas primeiramente do suporte e caracterizadas por MS. Em outras representações, como parte da técnica de preparo da amostra de MS, essas técnicas de MS como MALDI podem ser usadas para liberar um composto da matriz, particularmente, onde uma ligação instável é usada originalmente para prender o composto à matriz. Por exemplo, uma pérola selecionada de uma biblioteca pode ser irradiada em uma etapa de MALDI para liberar o diversomero da matriz e ionizar o diversomero para a análise de MS.

10 As bibliotecas do método do objeto podem assumir o formato de biblioteca de multipino. Geysen e auxiliares (Geysen et al. (1984) PNAS 81:3998-4002) introduziram resumidamente um método para gerar bibliotecas de composto por uma síntese paralela em pinos de polietileno raspado em ácido poliacrílico ordenado no formato de lâmina de microtitre. A técnica de Geysen pode ser usada para sintetizar e triar milhares de compostos por semana usando o método de multipino, e os compostos amarrados podem ser reutilizados em muitos testes. Partes ligadoras apropriadas também podem ser anexadas aos pinos para que os compostos possam ser separados dos suportes após a síntese para avaliação de pureza e avaliação posterior (c.f., Bray et al. (1990) Tetrahedron Lett 31:5811-5814; Valerio et al. (1991) Anal Biochem 197:168-177; Bray et al. (1991) Tetrahedron Lett 32:6163-6166).

Ainda em outra representação, várias bibliotecas de compostos podem ser fornecidas em um conjunto de pérolas, usando a estratégia dividir-unir-recombinar (consulte, e.g., Houghten (1985) PNAS 82:5131-5135; e as Patentes Norte-americanas 4.631.211; 5.440.016; 5.480.971). Resumidamente, como o nome explica, em cada etapa da síntese em que a degeneração é introduzida na biblioteca, as pérolas são divididas em grupos separados iguais ao número de substituintes diferentes a serem acrescentados em

uma determinada posição na biblioteca, os substituintes diferentes unidos em reações separadas, e as pérolas recombinadas em um conjunto para a próxima iteração.

Em uma representação, a estratégia dividir-unir-recombinar pode ser executada usando-se uma abordagem análoga no método chamado "tea bag", desenvolvido pela primeira vez por Houghten, no qual a síntese de composto ocorre em resina selada dentro dos saquinhos de polipropileno porosos (Houghten et al. (1986) PNAS 82:5131-5135). Os substituintes são unidos à resina de suporte de composto colocando-se os saquinhos em soluções de reação apropriada, enquanto todas as etapas comuns como lavagem de resina e desproteção são executadas simultaneamente em um recipiente de reação. No final a síntese, cada saquinho contém um único composto.

Um esquema de síntese combinatória em que a identidade de um composto é fornecida por sua localização em um substrato de síntese é denominado síntese endereçável espacialmente. Em uma representação, o processo combinatório é executado pelo controle da adição de um reagente químico para locais específicos em um suporte sólido (Dower et al. (1991) Annu Rep Med Chem 26:271-280; Fodor, S.P.A. (1991) Science 251 :767; Pirrung et al. (1992) Patente Norte-americana n°. 5.143.854; Jacobs et al. (1994) Trends Biotechnol 12:19-26). A resolução espacial de fotolitografia fornece a miniaturização. Essa técnica pode ser executada por meio do uso de reações de proteção/desproteção com grupos de proteção fotolábil.

Os principais pontos desta tecnologia são ilustrados em Gallope et al. (1994) J Med Chem 37:1233-1251. Um substrato de síntese é preparado pela união por meio de um anexo covalente de ligadores de amino protegidos de nitroveratriloxicarbonil de fotolábil (NVOC) ou outros ligadores de fotolábil. A luz é usada para ativar

seletivamente uma região especificada de suporte da síntese para união. A remoção dos grupos de proteção fotolábeis por luz (desproteção) resulta na ativação de áreas selecionadas. Depois da ativação, a primeira de um conjunto
5 de aminoácidos análogos, cada sustentação de um grupo de proteção fotolábil no terminal do amino é exposto à superfície inteira. A união ocorre em regiões que foram endereçadas pela luz na etapa anterior. A reação é interrompida, as placas são lavadas e o substrato é
10 iluminado novamente por meio de uma segunda máscara, ativando uma região diferente para a reação com um segundo bloco de construção protegida. O padrão de máscaras e a sequência de reagentes definem os produtos e sua localização. Visto que este processo usa técnicas de
15 fotolitografia, o número de compostos que podem ser sintetizados está limitado somente pelo número de locais de síntese que podem ser endereçados com resolução apropriada. A posição de cada composto é precisamente conhecida; portanto, suas interações com outras moléculas podem ser
20 diretamente avaliadas.

Em uma síntese química dirigida pela luz, os produtos dependem do padrão de iluminação e da ordem de adição dos reagentes. Ao variar os padrões litográficos, muitos conjuntos diferentes de compostos de teste podem ser
25 sintetizados simultaneamente; essa característica leva à geração de muitas estratégias de mascaramento diferentes.

Ainda em outra representação, o método do objeto usa uma biblioteca de composto fornecida com um sistema de etiquetamento codificado. Um aprimoramento recente na
30 identificação dos compostos ativos de bibliotecas combinatórias emprega sistemas de indexação química usando etiquetas que codificam exclusivamente as etapas de reação, uma determinada pérola submetida e, por inferência, a estrutura que ela suporta. Conceitualmente, esta abordagem

imita as bibliotecas de exibição de fago, na qual a atividade deriva de peptídeos expressados, mas as estruturas dos peptídeos ativos são deduzidas da sequência de DNA genômico. A primeira codificação de bibliotecas combinatórias sintéticas empregou DNA como código. Várias
5 outras formas de codificação foram reportadas, inclusive decodificação com bio-oligômeros sequenciáveis (por exemplo, oligonucleotídeos e peptídeos) e codificação binária com etiquetas não-sequenciáveis adicionais.

10 O princípio do uso de oligonucleotídeos para codificar bibliotecas sintéticas combinatórias foi descrito em 1992 (Brenner et al. (1992) PNAS 89:5381-5383), e um exemplo dessa biblioteca apareceu no ano seguinte (Needles et al. (1993) PNAS 90:10700-10704). Uma biblioteca combinatória de
15 7^7 (=823,543) peptídeos nominalmente compostos de todas as combinações de Arg, Gln, Phe, Lys, Val, D-Val e Thr (código de aminoácido de três letras), cada uma das quais codificada por um dinucleotídeo específico (TA, TC, CT, AT, TT, CA e AC, respectivamente), foi preparada por uma série
20 de rodadas alternativas de síntese de peptídeo e oligonucleotídeos em suporte sólido. Nesse trabalho, a funcionalidade de ligação de amino na pérola foi especificamente diferenciada para a síntese de peptídeo ou oligonucleotídeo, pré-incubando-se simultaneamente as
25 pérolas com os reagentes que geram grupos de OH protegidos para síntese de oligonucleotídeo e grupos de NH_2 protegidos para síntese de peptídeo (aqui, em uma proporção de 1:20). Quando concluído, as etiquetas consistem em 69-meros, 14 unidades das quais levam o código. A biblioteca de ligação
30 de pérola foi incubada com um anticorpo etiquetado de maneira fluorescente, e as pérolas contendo o anticorpo ligado que fluoresceu fortemente foram coletadas por classificação de célula ativada por fluorescência (FACS). As etiquetas de DNA foram amplificadas por PCR e

sequenciadas, e os peptídeos prognosticados foram sintetizados. Após essas técnicas, as bibliotecas de composto podem ser derivadas para uso no método do objeto, em que a sequência de oligonucleotídeo da etiqueta
5 identifica as reações combinatórias sequenciais às quais uma pérola em particular é submetida e, portanto, fornece a identidade do composto na pérola.

O uso de etiquetas de oligonucleotídeos permite a análise perfeita da etiqueta sensível. Mesmo assim, o
10 método requer escolha cuidadosa de conjuntos ortogonais de grupos de proteção exigidos para alterar a co-síntese da etiqueta e membro da biblioteca. Além disso, a labilidade química da etiqueta, particularmente, as ligações anoméricas de fosfatos e açúcar, pode limitar a escolha de
15 reagentes e condições que podem ser empregadas para a síntese de biblioteca não-oligomérica. Em representações preferidas, as bibliotecas empregam ligadores que permitem a liberação seletiva do membro da biblioteca de composto de teste para teste.

Os peptídeos também foram empregados como moléculas de etiqueta para bibliotecas combinatórias. Duas abordagens de exemplo são descritas na arte, ambas empregam ligantes ramificados para a fase sólida depois da qual a codificação e os filamentos do ligante são elaborados alternadamente.
25 Na primeira abordagem, (Kerr JM et al. (1993) J Am Chem Soc 115:2529-2531), a ortogonalidade na síntese é obtida empregando-se proteção ácido-lábil para o filamento de codificação e proteção base-lábil para o filamento do composto.

Em uma abordagem alternativa, (Nikolaiev et al. (1993) Pept Res 6:161-170), os ligadores ramificados são empregados para que a unidade de codificação e o composto de teste possam ser anexados ao mesmo grupo funcional na resina. Em uma representação, um ligador separável pode ser

colocado entre o ponto de ramificação e a pérola para que a separação libere uma molécula contendo o código e o composto (Ptek et al. (1991) Tetrahedron Lett 32:3891-3894). Em outra representação, o ligador separável pode ser posicionado de modo que o composto do teste possa ser seletivamente separado da pérola, deixando o código para trás. Esse último construto é particularmente valioso porque ele permite a triagem do composto de teste sem interferência potencial dos grupos de codificação. Exemplos na arte de separação independente e sequenciamento de membros de biblioteca de peptídeo e suas etiquetas correspondentes confirmaram que as etiquetas podem ser precisamente previstas na estrutura do peptídeo.

Uma forma alternativa de codificação da biblioteca de composto de teste emprega um conjunto de moléculas de etiqueta eletroforéticas não-sequenciáveis que são usadas como um código binário (Ohlmeyer et al. (1993) PNAS 90:10922-10926). As etiquetas de exemplo são alquil éteres haloaromáticos que são detectáveis como seus trimetilsilil éteres abaixo dos níveis de femtomolares por cromatografia gasosa de captura de elétrons (ECGC). Variações no comprimento da cadeia de alquil, bem como na natureza e na posição dos substituintes de halido aromático, permitem a síntese de pelo menos 40 dessas etiquetas, que a princípio podem codificar 2^{40} (por exemplo, ascendente de 10^{12}) moléculas diferentes. No relatório original (Ohlmeyer et al., supra) as etiquetas foram ligadas a cerca de 1% dos grupos de amina disponíveis de uma biblioteca de peptídeos por meio de um ligador o-nitrobenzil de fotoclivagem. Essa abordagem é conveniente ao preparar as bibliotecas combinatórias de moléculas semelhantes ao peptídeo ou outras que contêm amina. Entretanto, foi desenvolvido um sistema mais versátil que permite a codificação de qualquer biblioteca essencialmente combinatória. Aqui, o composto

seria anexado ao suporte sólido por meio de um ligador de fotoclivagem, e a etiqueta seria anexada por meio de um ligador catecol éter por meio de inserção de carbeno na matriz da pérola (Nestler et al. (1994) J Org Chem 59:4723-
5 4724). Essa estratégia de anexo ortogonal permite o desligamento de membros da biblioteca para o teste em uma solução e decodificação subsequente por ECGC após o desligamento oxidante dos conjuntos de etiquetas.

Embora várias bibliotecas ligadas por amida na arte
10 empreguem a codificação binária com as etiquetas de eletroforético anexadas aos grupos de amins, a anexação dessas etiquetas diretamente à matriz da pérola fornece versatilidade muito maior nas estruturas que podem ser preparadas nas bibliotecas combinatórias codificadas.
15 Anexadas dessa maneira, as etiquetas e seus ligadores são quase tão sem reação quanto à própria matriz de pérola. As bibliotecas combinatórias codificadas binárias foram relatadas nos casos em que as etiquetas eletroforéticas são anexadas diretamente à fase sólida (Ohlmeyer et al. (1995)
20 PNAS 92:6027-6031) e fornecem orientação para a geração da biblioteca do composto do objeto. As duas bibliotecas foram construídas usando uma estratégia de anexo ortogonal em que o membro da biblioteca foi ligado ao suporte sólido por um ligador fotolável e as etiquetas foram anexadas por meio de
25 um ligador separável somente por oxidação vigorosa. Como os membros da biblioteca podem ser fotoeluídos repetida e parcialmente com base no suporte sólido, os membros da biblioteca podem ser usados em vários testes. A fotoeluição sucessiva também permite uma estratégia de triagem
30 iterativa de rendimento muito elevado: primeiro, várias pérolas são colocadas em lâminas de microtiter de 96 poços; segundo, os compostos são parcialmente liberados e transferidos para lâminas de teste; terceiro, um teste de ligação de metal identifica os poços ativos; quarto, as

pérolas correspondentes são rearranjadas exclusivamente em novas lâminas de microtiter; quinto, compostos ativos únicos são identificados; e sexto, as estruturas são decodificadas.

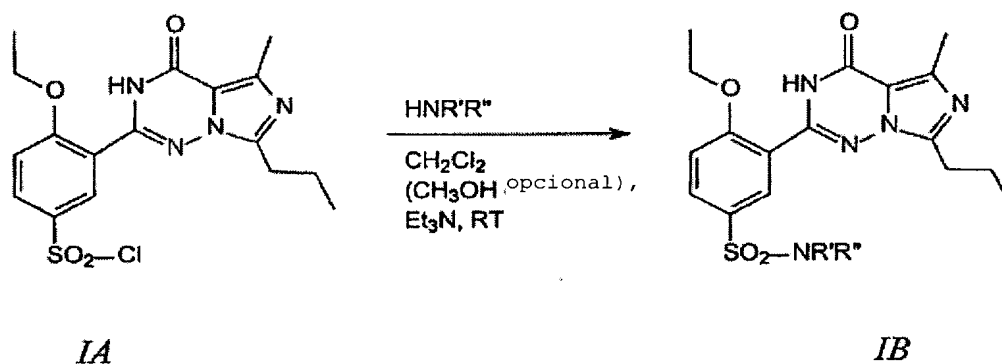
5

Exemplos

A invenção descrita agora, de modo geral, será mais prontamente compreendida por referência para os seguintes exemplos, que serão incluídos simplesmente para fins de ilustração de determinados aspectos e representações da presente invenção, e não devem ser considerados como restrição da invenção.

10

Processo Geral:

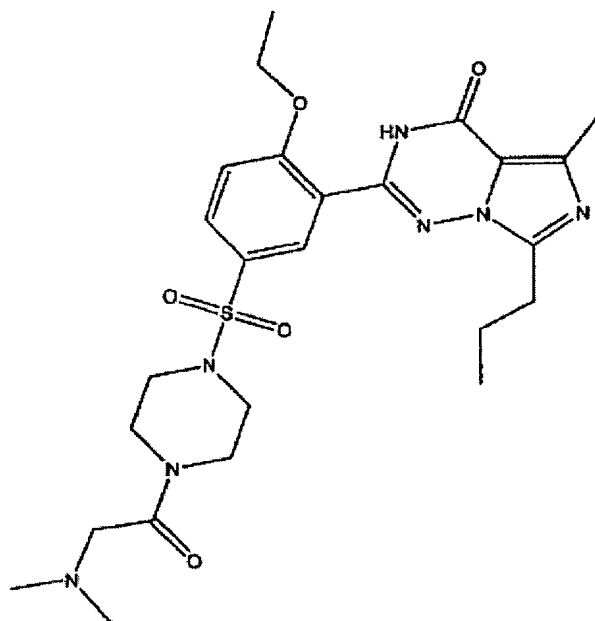
*IA**IB*

O composto IA é tratado com amina, HNR'R'', em cloreto de metileno ou em uma mistura de cloreto de metileno e metanol (9:1) e trietilamina. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente.

À solução da reação são acrescentados cloreto de metileno e água, e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com 10% de ácido cítrico, água e salmoura e secadas com sulfato de sódio. Para produtos contendo substituintes básicos (aminas, etc.) a solução de bicarbonato de sódio saturado pode ser substituída por 10% de ácido cítrico. A parte orgânica seca concentrada em vácuo é opcionalmente purificada por cromatografia Flash ou por recristalização.

20

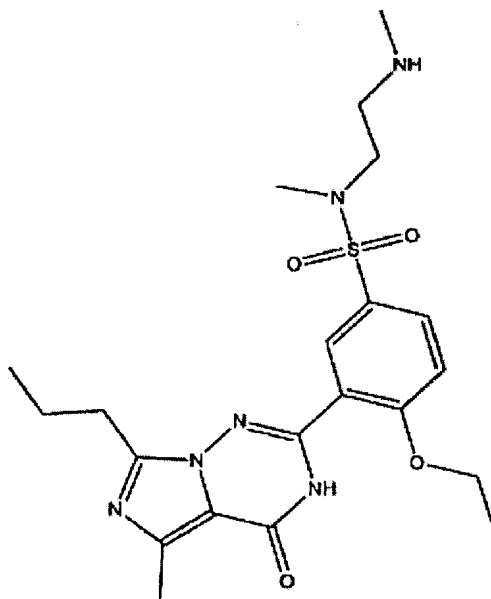
25

Exemplo 1

Composto 1

M.W. (calculado): 545,66 M.W. (específico da massa): 546,2

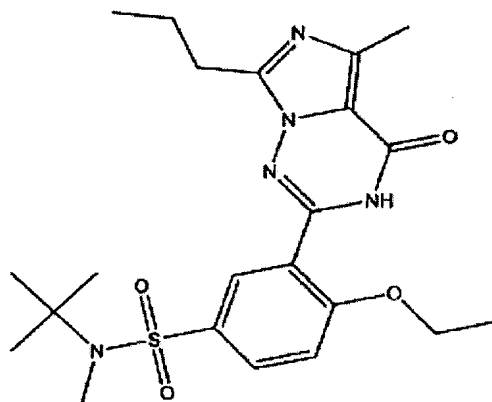
5

Exemplo 2

Composto 2

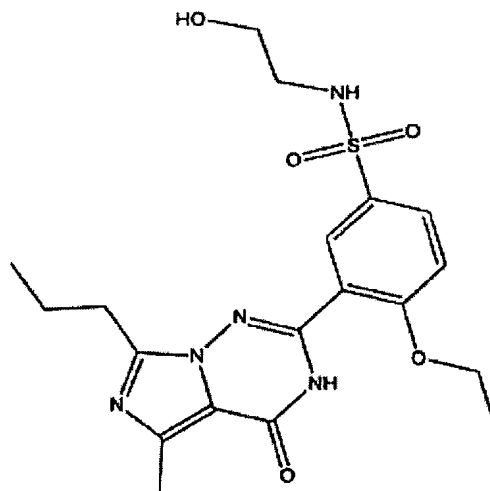
M.W. (calculado): 462,57 M.W. (específico da massa): 463,2

Exemplo 3



Composto 3

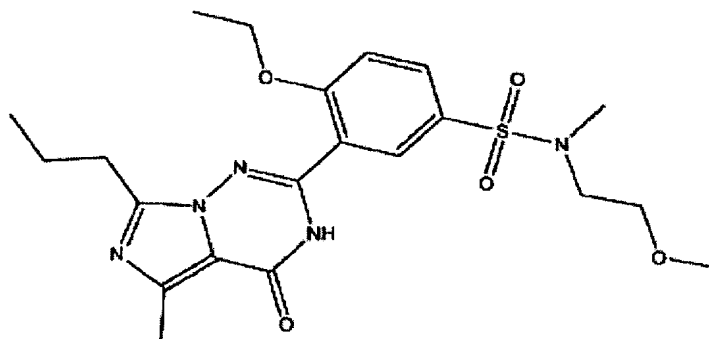
M.W. (calculado): 461,59 M.W. (específico da massa): 462,2

Exemplo 4

Composto 4

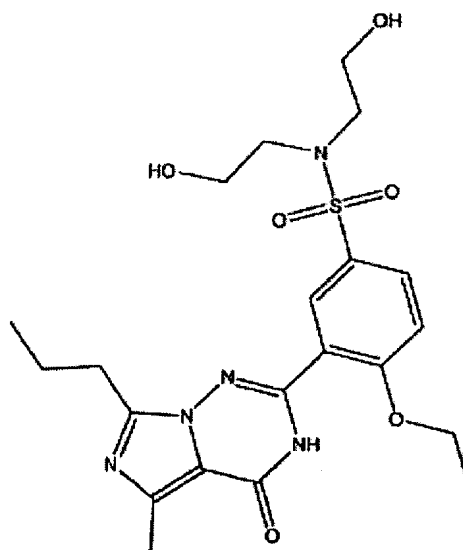
M.W. (calculado): 435,50 M.W. (específico da massa): 436,2

Exemplo 5



Composto 5

M.W. (calculado): 463,56 M.W. (específico da massa): 464,3

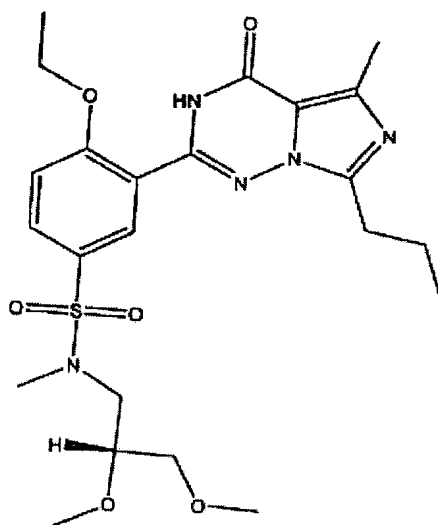
Exemplo 6

5

Composto 6

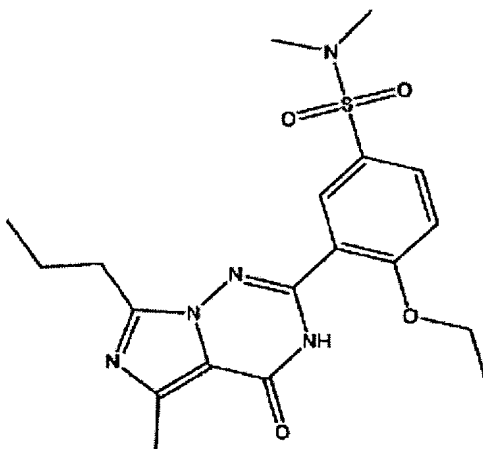
M.W. (calculado): 479,56 M.W. (específico da massa): 480,3

Exemplo 7



Composto 7

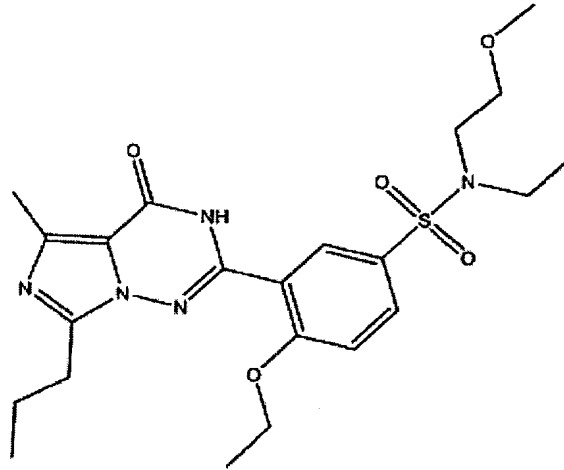
M.W. (calculado): 507,61 M.W. (específico da massa): 508,3

Exemplo 8

Composto 8

M. W. (calculado): 419,50 M.W. (específico da massa): 420,4

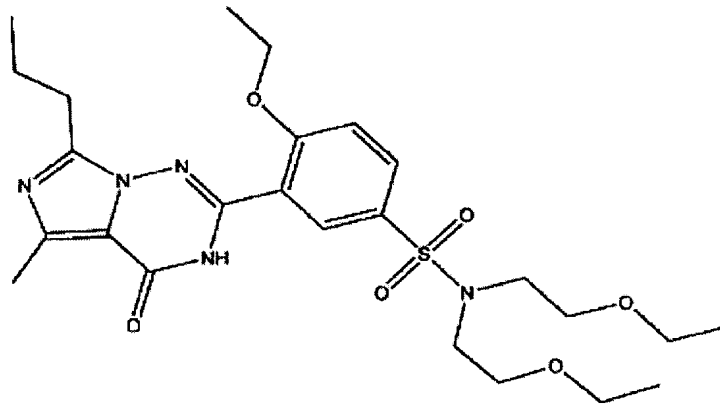
Exemplo 9



Composto 9

M.W. (calculado): 477,58 M.W. (específico da massa): 478,4

Exemplo 10

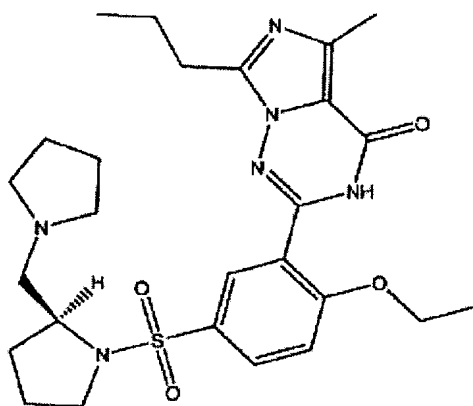


5

Composto 10

M.W. (calculado): 535,66 M.W. (específico da massa): 536,4

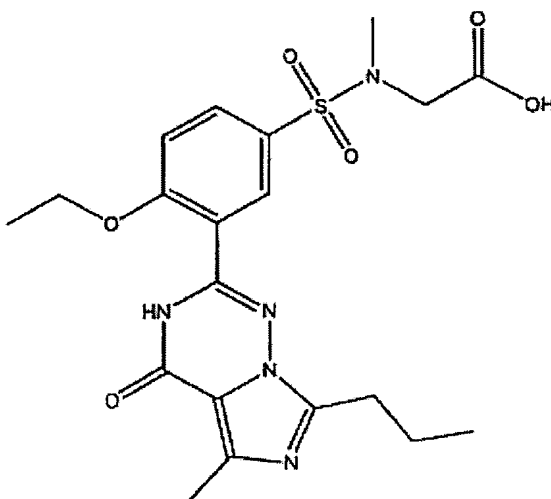
Exemplo 11



Cl

Composto 11

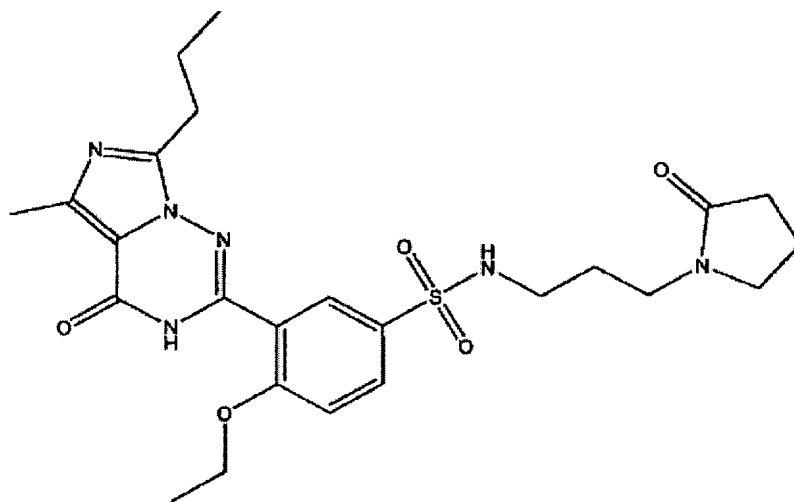
M.W. (calculado): 565,14 M.W. (específico da massa): 566,1

Exemplo 12

Composto 12

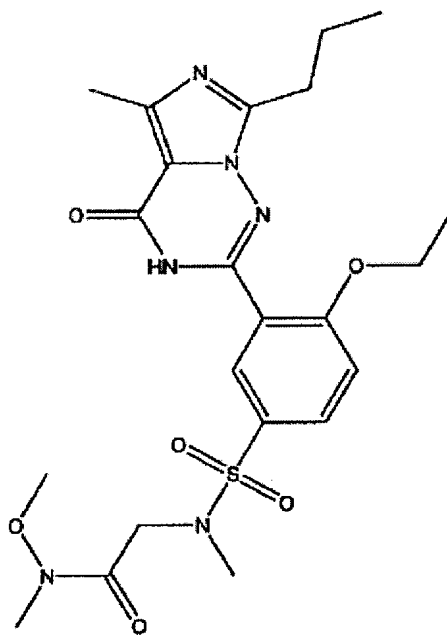
M.W. (calculado): 463,51 M.W. (específico da massa): 462,2

Exemplo 13



Composto 13

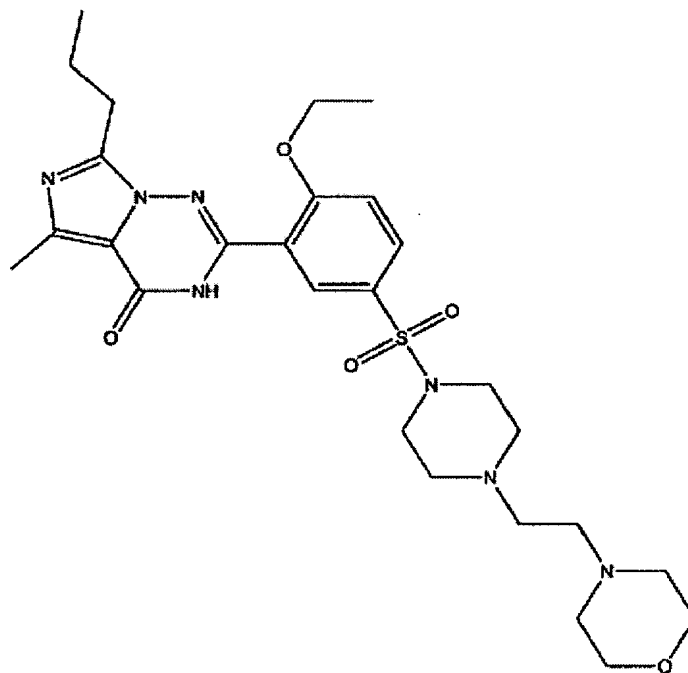
M.W. (calculado): 516,62 M.W. (específico da massa): 517,16

Exemplo 14

Composto 14

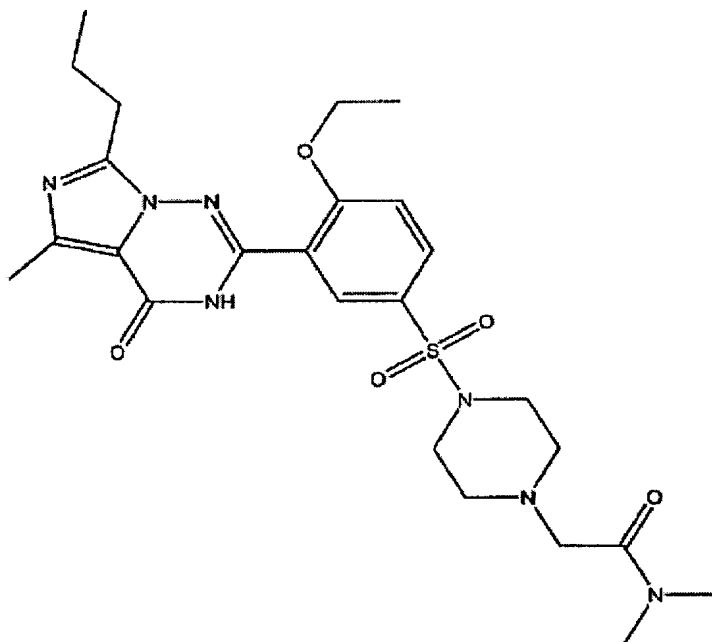
M.W. (calculado): 506,58 M.W. (específico da massa): 507,15

Exemplo 15



Composto 15

M.W. (calculado): 573,72 M.W. (específico da massa): 574,3

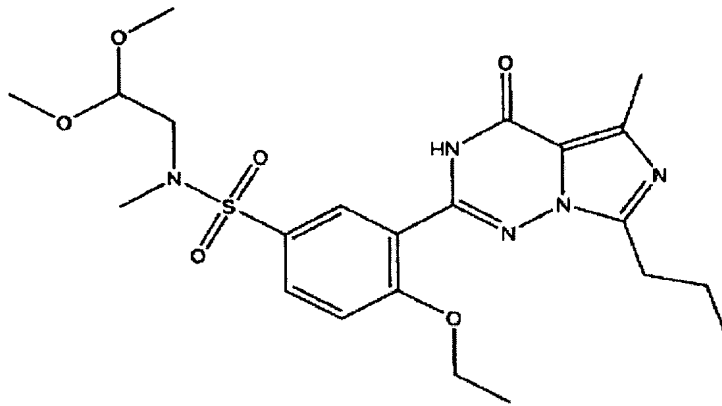
Exemplo 16

5

Composto 16

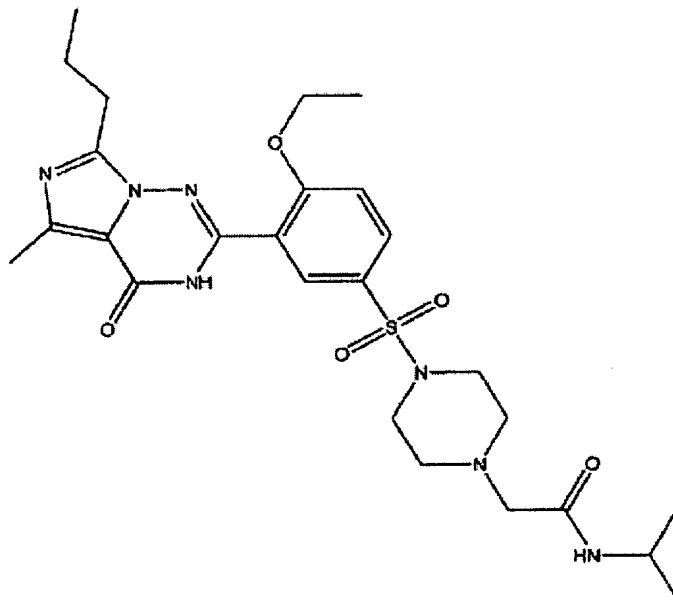
M.W. (calculado): 545,66 M.W. (específico da massa): 546,13

Exemplo 17



Composto 17

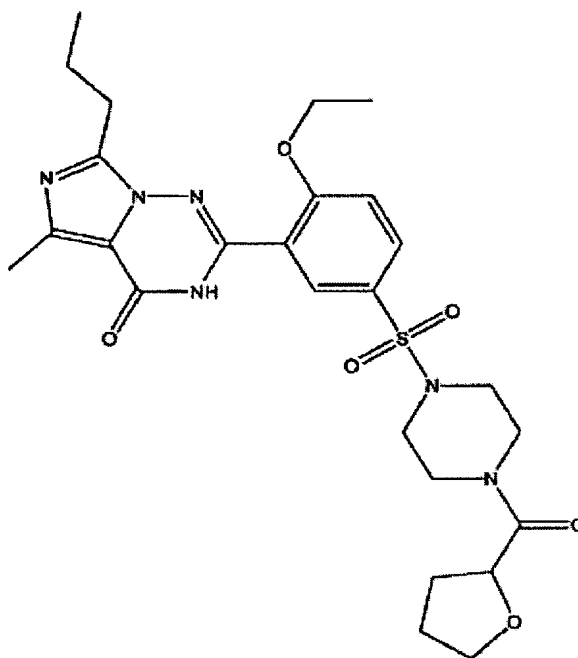
M.W. (calculado): 493,58 M.W. (específico da massa): 494,11

Exemplo 18

Composto 18

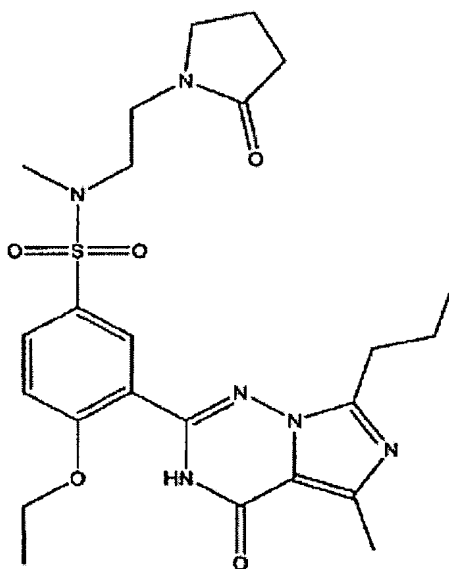
M.W. (calculado): 559,69 M.W. (específico da massa): 560,18

Exemplo 19



Composto 19

M.W. (calculado): 558,66 M.W. (específico da massa): 559,17

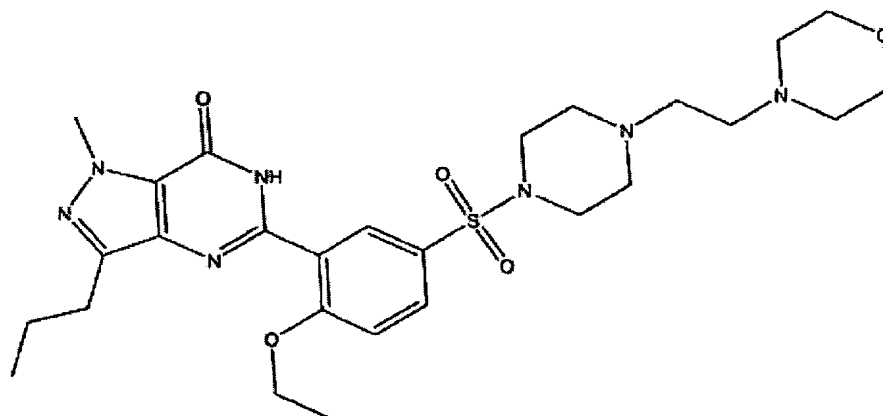
Exemplo 20

5

Composto 20

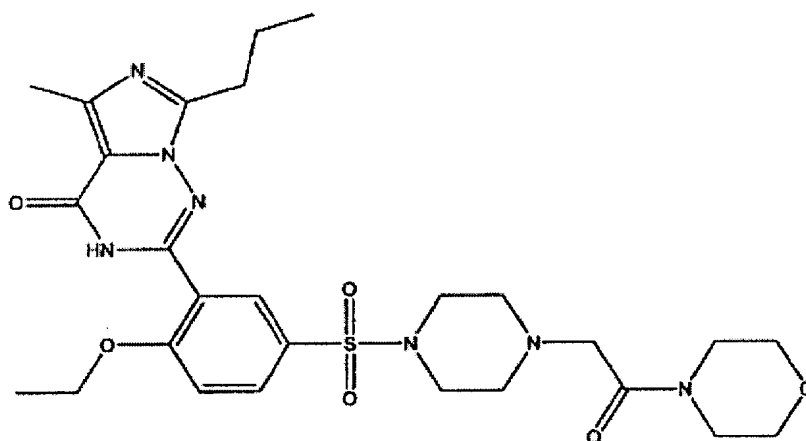
M.W. (calculado): 516,62 M.W. (específico da massa): 517,29

Exemplo 21



Composto 21

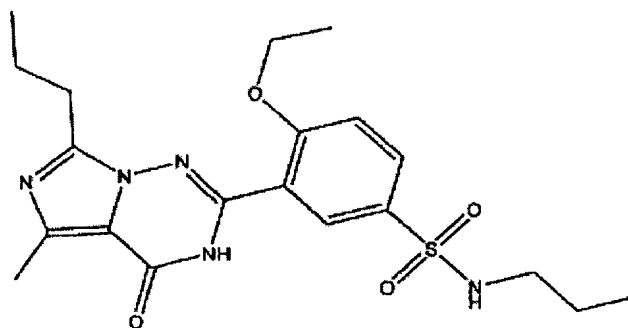
M.W. (calculado): 573,72

Exemplo 22

5

Composto 22

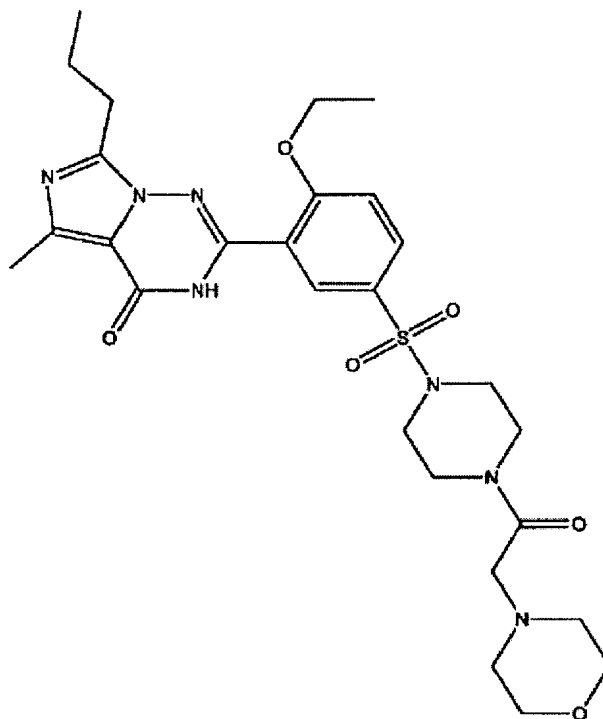
M.W. (calculado): 587,7 M.W. (específico da massa): 588,3

Exemplo 23

10

Composto 23

M.W. (calculado): 433,55 M.W. (específico da massa): 434,3

Exemplo 24

Composto 24

M.W. (calculado): 587,7 M.W. (específico da massa): 588,3

Tabela 1		
Composto N°	Peso molecular	IC ₅₀ (nM)
1	545,663	0,14
2	462,573	0,64
3	461,585	0,10
4	435,503	1,08
5	463,557	0,16
6	479,556	0,52
7	507,61	0,35
8	419,504	1,00
9	477,584	0,11
10	535,664	0,34
11	565,137	1,00
12	463,513	0,10
13	516,621	0,05

14	506,582	0,10
15	573,717	0,16
16	545,663	0,04
17	493,583	0,06
18	559,69	0,03
19	558,658	0,05
20	516,621	0,14
21	573,717	1,50
22	587,7	0,05
23	433,531	0,19
24	587,7	0,20

Tabela 2

Compo sto N°	Caco-2 (10 ⁻⁶ cm/s)		PAMPA (10 ⁻⁶ cm/s)		Solubilidade (ug/mL)		T _{1/2} (min) microsossomos do fígado		Sem ligaç ão espec . (%)	Ligaç ão de Prote ína (%)
	AtoB	BtoA	Hex	Lec	pH 7,4	pH 2,7	human o	rato		
1			~1,06		111,1 7	124,1 4	33,95	45,4		
2	1,475	9,875	1,17	1,47	>50	>50				
3	50,8	50,4	53,9		15	90,15				
4			~,006 2	0,001 9						
5	51,85	56,25	78,19	7,14	>50	>50	19,3	12,34	23,64	97,4
6	4,3	28,1	~,08							
7	48,56	57,41	76,07 6						25,5	98,2
8	45,4	47,4	68,92						44,2	97,6
9	55,1	60,9	133,2 6				9,83	9,8	35,85	99
10			48,97						89,9	98,8
11	6,87	30,53	3,86		>50	>50				
12	2,2	5,5							0,8	97,5
13	10,6	36,67					12,66	16,58	5,95	91,15
14	20,62	48,75							9,9	97,6
15	8,45	40,65			110	115	30,76	34,03	8,78	84,48
16	2,65	45,35					>60	59,85	9,72	89
17	40,48	39,44					1,08	6,83	36,5	98,4

18	4,11	46,29					44,08	32,99	22,15	90,55
19	7,86	44,82					22,43	23,99	15,5	89,55
20					90,9	93,3			7,4	96,3
21					26	111,5	47	34	68,4	92,9
22									0,8	88,45
23										
24					>116, 7	>124, 4			6,6	84,5

Tabela 3

Compos to N°	PDE-1 IC ₅₀ (M)	PDE-3 IC ₅₀ (M)	PDE-4 humano IC ₅₀ (M)	PDE-5 humano IC ₅₀ (M)	PDE-6 bovino IC ₅₀ (M)	Citotoxicidade crônica (camundongo 3T3)	
						GI ₅₀ (M)	LC ₅₀ (M)
1	9,50E- 08			1,40E- 10	4,40E- 09		
2	8,20E- 08	1,93E- 06		6,46E- 10	1,63E- 08	>7,5E- 05	>7,5E- 05
3	1,19E- 08	3,23E- 07		1,07E- 10	3,74E- 09	>5,E- 05	>1,E- 04
4	1,87E- 08	2,03E- 06		1,08E- 09	5,63E- 09	~5,E- 05	>1,E- 04
5	1,72E- 08	1,29E- 06	1,84E- 06	1,63E- 10	1,97E- 09	~1,E- 04	>1,E- 04
6	2,60E- 08	1,50E- 06		5,20E- 10	1,70E- 08		
7	1,47E- 08	7,84E- 07		3,56E- 10	2,90E- 09		
8	3,10E- 08	1,20E- 06		1,00E- 09	5,00E- 09		
9	1,29E- 08	6,97E- 07	1,12E- 06	1,13E- 10	9,46E- 10	8,73E- 05	>1,E- 04
10	1,20E- 08	5,46E- 07		3,40E- 10	2,60E- 09		

11	4,80E-08	2,10E-06		1,00E-09	2,30E-08	2,50E-05	>1,E-04
12	2,40E-08	1,30E-06	5,00E-06	1,00E-10	4,80E-10		
13	3,50E-09	7,77E-07	3,73E-07	5,10E-11	6,45E-10		
14	1,20E-08	6,48E-07	1,55E-06	1,04E-10	2,90E-09		
15	4,63E-08	2,23E-06	3,69E-06	1,60E-10	1,09E-09		
16	1,70E-08	9,41E-07	9,63E-07	4,00E-11	3,65E-10		
17	2,60E-09	3,91E-07	1,10E-06	6,60E-11	8,60E-10		
18	1,60E-08	5,07E-07	1,30E-06	3,70E-11	6,40E-10		
19	2,55E-09	1,20E-06	6,86E-07	5,60E-11	6,85E-10		
20	1,15E-08	1,17E-06	9,44E-07	1,35E-10	6,30E-10		
21	7,60E-08	9,60E-06	3,70E-06	1,50E-09	1,20E-08		
22	1,85E-08	5,11E-07	2,95E-06	5,00E-11	9,20E-10		
23	1,50E-08	3,70E-06	2,30E-06	1,90E-10	6,20E-10		
24	9,30E-09	4,00E-06	4,30E-06	2,00E-10	1,30E-09		

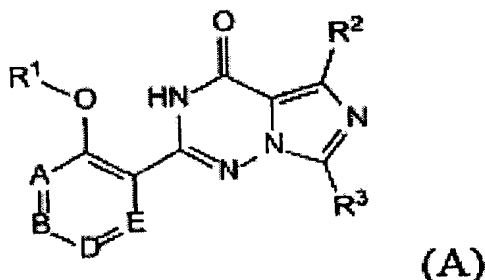
Inclusão para referência

Todas as patentes e publicações citadas aqui foram incluídas para referência integralmente.

Os especialistas na arte reconhecerão, ou serão capazes de determinar, usando nada mais do que experimento de rotina, muitos equivalentes das representações específicas da invenção descritas. Tais equivalentes devem
5 estar incluídos nas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto tendo a fórmula (A) :



ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado,
5 caracterizado por:

R¹ ser alquil inferior;

R² ser selecionado dentre alquil inferior; alquenil inferior e alquinil inferior, os quais podem ser substituídos por um ou mais halogênio, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

10 R³ ser selecionado dentre alquil inferior; alquenil inferior e alquinil inferior, os quais podem ser substituídos por um ou mais halogênio, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

A ser N ou C-H;

B ser N, C-H, C(SO₂-R⁴), ou C-CO-R⁴;

15 D ser N, C-H, C(SO₂-R⁴), ou C-CO-R⁴;

E ser N ou C-H;

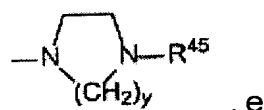
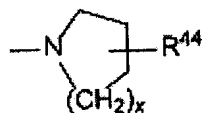
em que apenas um dentre A, B ou E poder ser N, em dentre B ou D ser , C(SO₂-R⁴), ou C-CO-R⁴;

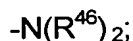
R⁴ ser um grupo tendo a fórmula:

20

-NH-R⁴¹ ,

-N(R⁴²)-(R⁴³),





R⁴¹ ser selecionado dentre C₃–C₆ alquil, C₂–C₃ alquil-OH, $-(CH_2)_\alpha-N(H)(R^{51})$ e $-(CH_2)_\alpha-N(R^{52})(R^{53})$;

5 R⁵¹ ser selecionado dentre alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

10 R⁵² e R⁵³ são usados juntos com o nitrogênio ao qual eles são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros, que é substituído por um anel de carbono com um ou dois grupos oxo e que pode opcionalmente conter ainda um heteroátomo e ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

α é de 1 a 6;

R⁴² ser selecionado dentre alquil, e C₂–C₆ alquil-O- alquil;

15 R⁴³ ser selecionado dentre alquil, C₂–C₆ alquil-NH- alquil, C₂–C₆ alquil-O- alquil, alquil-CO₂H, C₂–C₆ alquil-CH(O-alquil)(O-alquil), C₂–C₆ alquil-CH₂(O-alquil)-alquil.-O-alquil, $-(CH_2)_\alpha-N(H)(R^{51})$ e $-(CH_2)_\alpha-N(R^{52})(R^{53})$;

R⁴⁴ ser selecionado dentre o grupo de $-(CH_2)_q-N(R^{12})(R^{13})$,

$-(CH_2)_r-N(R^{11})$ $-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_q-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_s-C(O)-(CH_2)_s-OR^{11}$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-N(R^{12})(R^{13})$, e $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$,

20 cada R¹¹ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

25 cada R¹² e R¹³ serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente serem substituídos por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

30 cada R¹⁴ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, –OH, –O-alquil, –O-aril, –O-aralquil, –alquil-O-alquil, –alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;

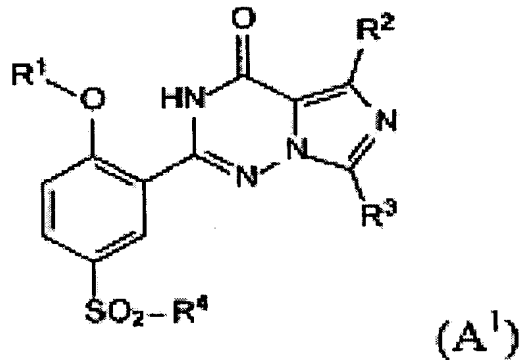
q ser de 1 a 6;

r ser de 0 a 6;

s ser de 0 a 6; e

R^{45} ser selecionado dentre o grupo consistindo em

- 5 $-(CH_2)_v-N(R^{25})(R^{26})$, $-(CH_2)_v-N(R^{21})-(CH_2)_w-C(O)R^{24}$, $-(CH_2)_v-C(O)R^{24}$, $-(CH_2)_t-C(O)-(CH_2)_w-(O)R^{21}$, $-(CH_2)_t-C(O)(CH_2)_w N(R^{22})(R^{23})$, $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-C(O)R^{24}$,
 cada R^{21} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;
- 10 cada R^{22} e R^{23} serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente serem substituídos
- 15 por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,
 cada R^{24} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;
- 20 R^{25} e R^{26} serem usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente serem substituídos por até três substituintes selecionados dentre halo, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;
- 25 t ser de 0 a 6;
 v ser de 1 a 6;
 w ser de 0 a 6;
 x ser 1 ou 2;
 y ser 1 ou 2; e
- 30 ambos R^{46} serem selecionados dentre C₂-C₆ alquil-OH e C₂-C₆ alquil-O-C₂-C₆ alquil.
2. Um composto da reivindicação 1, tendo a fórmula A¹ :

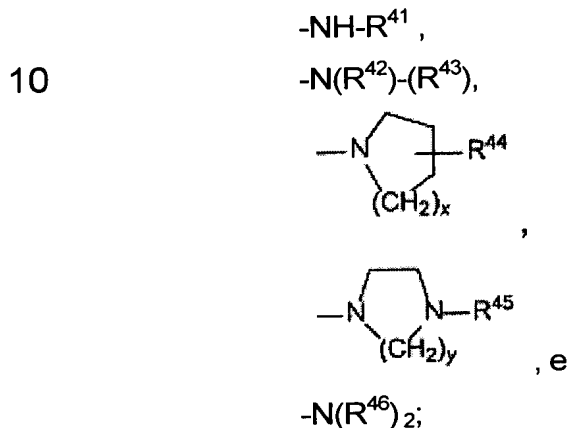


ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

R¹ ser alquil inferior;

- 5 R² e R³ serem independentemente selecionados dentre alquil inferior; alquênil inferior e alquinil inferior, os quais podem ser substituídos por um ou mais halogênio, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R⁴ ser um grupo tendo a fórmula:



R⁴¹ ser selecionado dentre C₃-C₆ alquil, C₂-C₃ alquil-OH, -(CH₂)_α-N(H)(R⁵¹) e -(CH₂)_α-N(R⁵²)(R⁵³);

- 15 R⁵¹ ser selecionado dentre alquil, cicloalquil, cicloalquênil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquênil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

20 R⁵² e R⁵³ são usados juntos com o nitrogênio ao qual eles são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que é substituído por um anel de carbono com um ou dois grupos oxo e que pode opcionalmente conter ainda um heteroátomo e pode ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquênil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

α é de 1 a 6;

R^{42} ser selecionado dentre alquil, e C_2-C_6 alquil-O-alquil;

R^{43} ser selecionado dentre alquil, C_2-C_6 alquil-NH-alquil, C_2-C_6 alquil-O-alquil, alquil-
CO₂H, C_2-C_6 alquil-CH(O-alquil)(O-alquil), C_2-C_6 alquil-CH₂(O-alquil)-alquil.-O-
5 alquil, $-(CH_2)_\alpha-N(H)(R^{51})$ e $-(CH_2)_\alpha-N(R^{52})(R^{53})$;

R^{44} ser selecionado dentre o grupo de $-(CH_2)_q-N(R^{12})(R^{13})$,

$-(CH_2)_r-N(R^{11})$ $-(CH_2)_s$ C(O) R^{14} , $-(CH_2)_q-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_s-C(O) -(CH_2)_s$ OR¹¹, $-(CH_2)_r$
C(O)- $(CH_2)_s$ N(R^{12})(R^{13}), e $-(CH_2)_r$ O- $(CH_2)_s$ C(O) R^{14} ,

10 cada R^{11} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil,
alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um
grupo heterocíclico;

15 cada R^{12} e R^{13} serem independentemente selecionados dentre H, alquil,
cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil,
aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} poderem ser usados
juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7
membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e
opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados
dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e
um grupo heterocíclico,

20 cada R^{14} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH, -O-alquil, -
O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil,
cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;

q ser de 1 a 6;

r ser de 0 a 6;

25 s ser de 0 a 6;

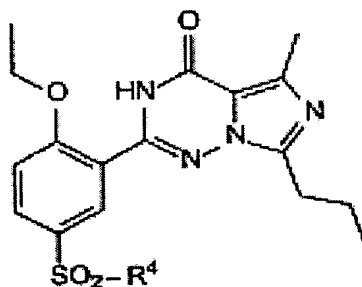
R^{45} ser selecionado dentre o grupo consistindo em

$-(CH_2)_v-N(R^{25})(R^{26})$, $-(CH_2)_v-N(R^{21})-(CH_2)_w-C(O)R^{24}$, $-(CH_2)_v-C(O)R^{24}$, $-(CH_2)_r-C(O)-$
 $(CH_2)_w-(O)R^{21}$, $-(CH_2)_r-C(O)(CH_2)_w$ N(R^{22}) (R^{23}), $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-C(O)R^{24}$,

30 cada R^{21} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-
O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo
heterocíclico;

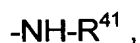
cada R^{22} e R^{23} serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil,

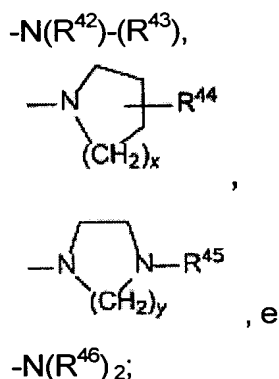
- cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem
- 5 opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO_2 , oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,
- cada R^{24} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquil, $-\text{O}$ -aril, $-\text{O}$ -aralquil, $-\text{alquil-O-alquil}$, $-\text{alquil-O-aril}$, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;
- 10 R^{25} e R^{26} serem usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;
- 15 t ser de 0 a 6;
 v ser de 1 a 6;
 w ser de 0 a 6;
 x ser 1 ou 2;
 y ser 1 ou 2; e
- 20 ambos R^{46} serem selecionados dentre $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil-OH e $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil-O- $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil.
3. Um composto da reivindicação 2, tendo a fórmula A_2 :

(A₂)

ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

- 25 R^4 ser um grupo tendo a fórmula:





R^{41} ser selecionado dentre C_3 – C_6 alquil, C_2 – C_3 alquil-OH, $-(CH_2)_\alpha-N(H)(R^{51})$ e

5 $-(CH_2)_\alpha-N(R^{52})(R^{53})$;

R^{51} ser selecionado dentre alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

R^{52} e R^{53} são usados juntos com o nitrogênio para o que eles estão anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que é substituído por um anel de carbono com um ou dois grupos oxo e que pode opcionalmente conter ainda um heteroátomo e

10 por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO_2 , oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

α é de 1 a 6;

R^{42} ser selecionado dentre alquil, e C_2 – C_6 alquil-O-alquil;

15 R^{43} ser selecionado dentre alquil, C_2 – C_6 alquil-NH-alquil, C_2 – C_6 alquil-O-alquil, alquil- CO_2H , C_2 – C_6 alquil-CH(O-alquil)(O-alquil), C_2 – C_6 alquil- CH_2 (O-alquil)-alquil.-O-alquil, $-(CH_2)_\alpha-N(H)(R^{51})$ e $-(CH_2)_\alpha-N(R^{52})(R^{53})$;

R^{44} ser selecionado dentre o grupo de $-(CH_2)_q-N(R^{12})(R^{13})$,

20 $-(CH_2)_r-N(R^{11})$ $-(CH_2)_s$ C(O) R^{14} , $-(CH_2)_q-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_s-C(O) -(CH_2)_s$ OR¹¹, $-(CH_2)_r$ C(O)- $(CH_2)_s$ N(R^{12})(R^{13}), e $-(CH_2)_r$ O- $(CH_2)_s$ C(O) R^{14} ,

cada R^{11} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

25 cada R^{12} e R^{13} serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e

opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

5 cada R¹⁴ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;

q ser de 1 a 6;

r ser de 0 a 6;

s ser de 0 a 6;

10 R⁴⁵ ser selecionado dentre o grupo consistindo em

$-(\text{CH}_2)_v-\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-(\text{CH}_2)_v-\text{N}(\text{R}^{21})-(\text{CH}_2)_w-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-(\text{CH}_2)_v-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_w-\text{O}\text{R}^{21}$, $-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_w-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-(\text{CH}_2)_v-\text{O}-(\text{CH}_2)_w-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$,

15 cada R²¹ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

20 cada R²² e R²³ serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

25 cada R²⁴ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;

30 R²⁵ e R²⁶ serem usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

t ser de 0 a 6;

v ser de 1 a 6;

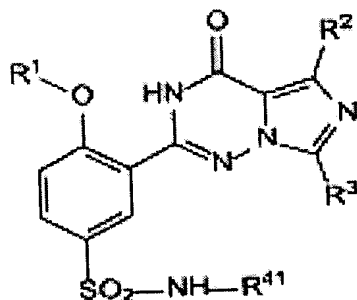
w ser de 0 a 6;

x ser 1 ou 2;

y ser 1 ou 2; e

ambos R^{46} serem selecionados dentre C_2-C_6 alquil-OH e C_2-C_6 alquil-O- C_2-C_6 alquil.

- 5 4. Um composto da reivindicação 1, tendo a fórmula B_1 :



(B_1)

ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

R^1 ser alquil inferior;

- 10 R^2 e R^3 serem independentemente selecionados dentre alquil inferior; alquênil inferior e alquinil inferior, os quais podem ser substituídos por um ou mais halogênio, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO_2 , amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R^{41} ser selecionado dentre C_3-C_6 alquil, C_2-C_3 alquil-OH, $-(CH_2)_\alpha-N(H)(R^{51})$ e $-(CH_2)_\alpha-N(R^{52})(R^{53})$;

- 15 R^{51} ser selecionado dentre alquil, cicloalquil, cicloalquênil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquênil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

20 R^{52} e R^{53} serem usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que é substituído por um anel de carbono com um ou dois grupos oxo e que pode opcionalmente conter ainda um heteroátomo e pode ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO_2 , oxo, alquil cicloalquil, alquênil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

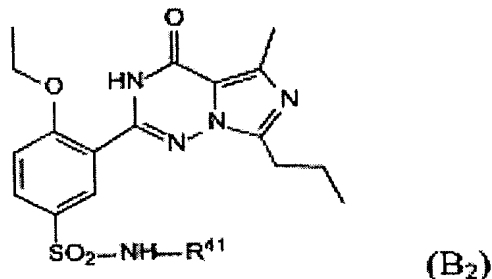
α é de 1 a 6;

- 25 cada R^{22} e R^{23} serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquênil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquênil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem

opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

v ser de 1 a 6.

- 5 5. Um composto da reivindicação 4, tendo a fórmula B₂:



ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

R⁴¹ ser selecionado dentre C₃-C₆ alquil, C₂-C₃ alquil-OH, -(CH₂)_α-N(H)(R⁵¹) e

10 -(CH₂)_α-N(R⁵²)(R⁵³);

R⁵¹ ser selecionado dentre alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

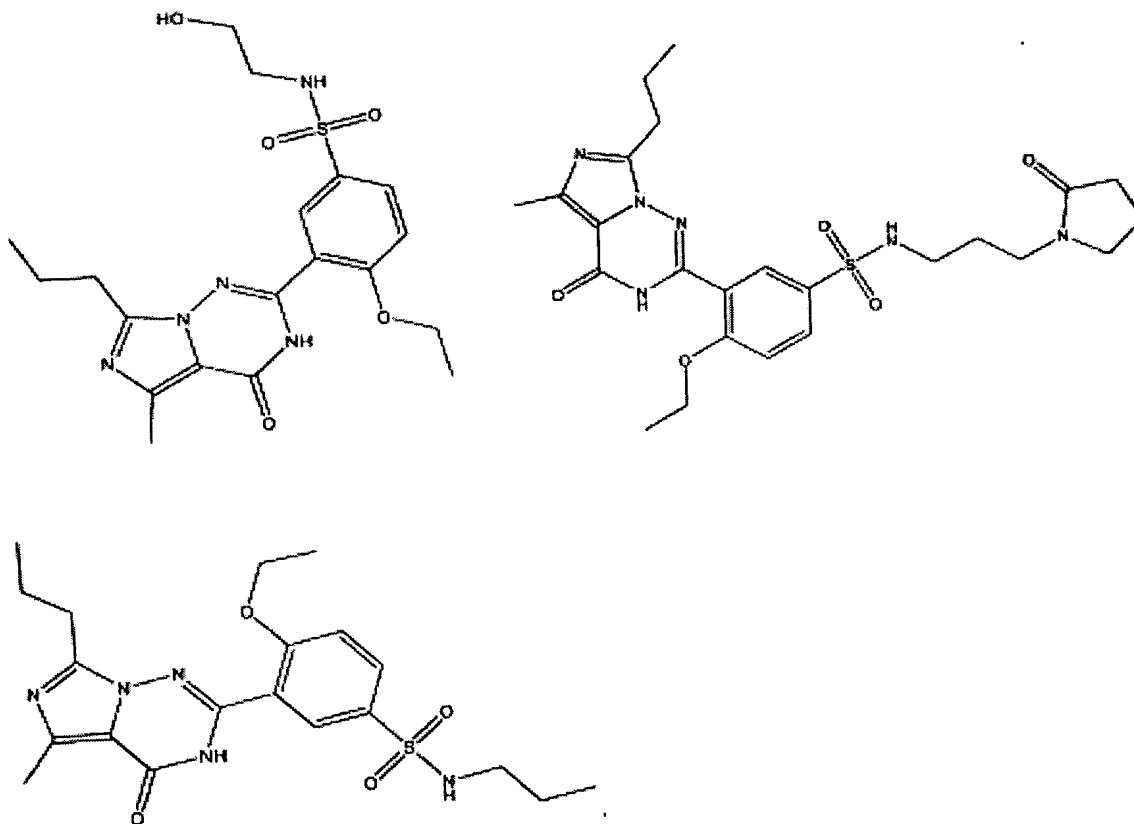
R⁵² e R⁵³ serem usados juntos com o nitrogênio ao qual são anexados para formar um
 15 anel de 5 a 7 membros que é substituído por um anel de carbono com um ou dois grupos oxo e que pode opcionalmente conter ainda um heteroátomo e ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

α é de 1 a 6;

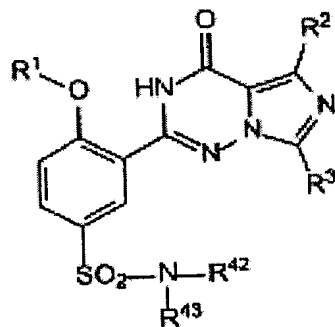
20 cada R²² e R²³ serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil,
 25 alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

v ser de 1 a 6.

6. Um composto da reivindicação 1, tendo a estrutura selecionada dentre:



7. Um composto da reivindicação 1, tendo a fórmula C_1 :



(C_1)

5

ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

R^1 ser alquil inferior;

R^2 e R^3 serem independentemente selecionados dentre alquil inferior; alquenil inferior e alquinil inferior, os quais podem ser substituídos por um ou mais halogênio, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO_2 , amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

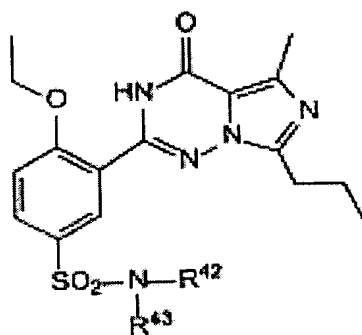
R^{42} ser selecionado dentre alquil, e $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil-O- alquil;

- 5 R^{43} ser selecionado dentre alquil, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil-NH- alquil, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil-O- alquil, alquil- CO_2H , $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil- $\text{CH}(\text{O- alquil})(\text{O- alquil})$, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil- $\text{CH}_2(\text{O- alquil})$ -alquil.-O- alquil, $-(\text{CH}_2)_\alpha\text{-N}(\text{H})(\text{R}^{51})$ e $-(\text{CH}_2)_\alpha\text{-N}(\text{R}^{52})(\text{R}^{53})$;

- 10 cada R^{22} e R^{23} serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O- alquil, alquil-O- aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO_2 , oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

15 ν ser de 1 a 6;

8. Um composto da reivindicação 7, tendo a fórmula C_2 :



(C_2)

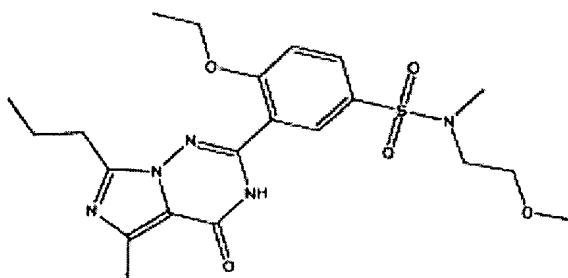
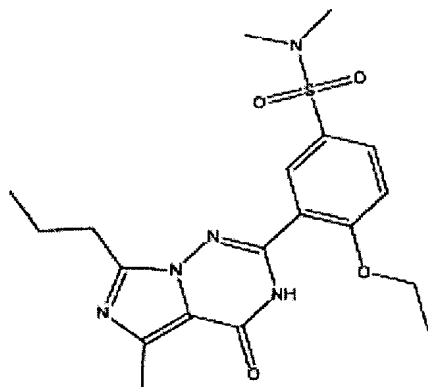
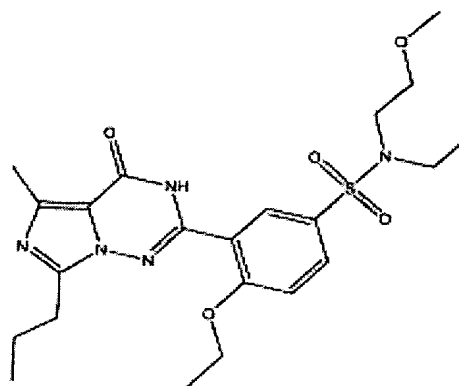
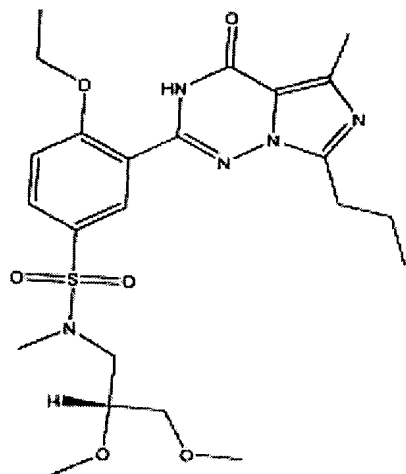
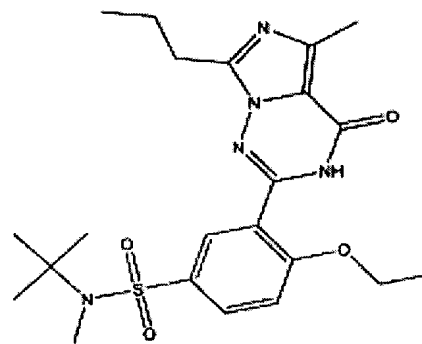
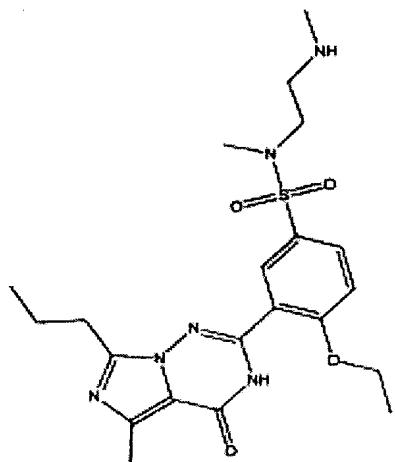
ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

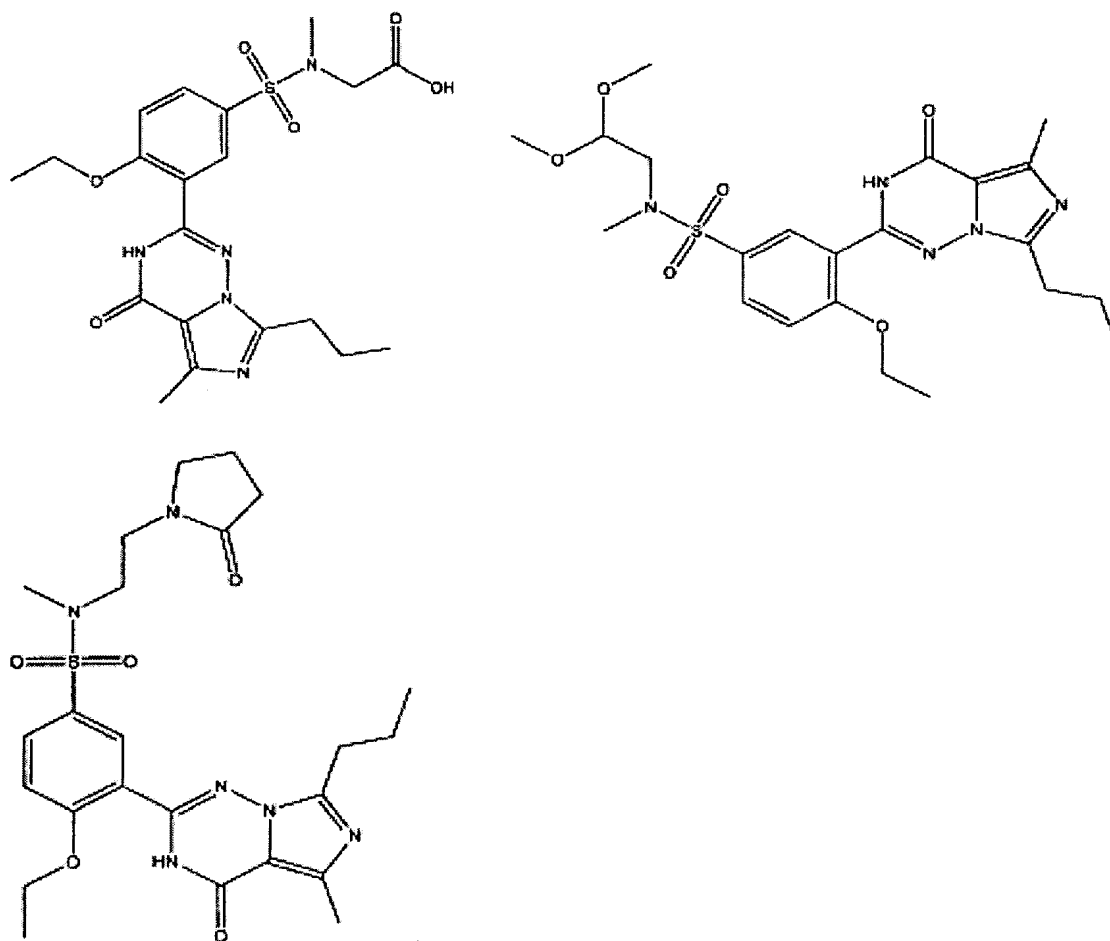
- 20 R^{42} ser selecionado dentre alquil, e $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil-O- alquil;

R^{43} ser selecionado dentre alquil, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil-NH- alquil, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil-O- alquil, alquil- CO_2H , $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil- $\text{CH}(\text{O- alquil})(\text{O- alquil})$, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alquil- $\text{CH}_2(\text{O- alquil})$ -alquil.-O- alquil, $-(\text{CH}_2)_\alpha\text{-N}(\text{H})(\text{R}^{51})$ e $-(\text{CH}_2)_\alpha\text{-N}(\text{R}^{52})(\text{R}^{53})$;

- 25 cada R^{22} e R^{23} serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O- alquil, alquil-O- aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} poderem ser usados juntos com nitrogênio ao

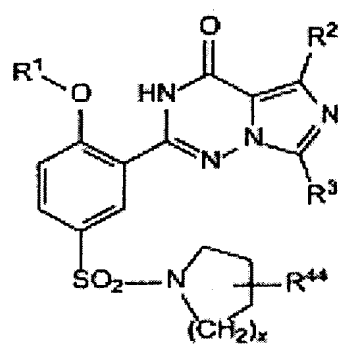
- qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,
- 5 cada R²⁴ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;
- R²⁵ e R²⁶ serem usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;
- 10 ν ser de 1 a 6;
9. Um composto da reivindicação 1, tendo a estrutura selecionada dentre:
- 15





e

10. Um composto da reivindicação 1, tendo a fórmula D₁ :

(D₁)

ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmaceuticamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

R¹ ser alquil inferior;

5 R² e R³ serem independentemente selecionados dentre alquil inferior; alquenil inferior e alquinil inferior, os quais podem ser substituídos por um ou mais halogênio, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R^{4a} ser selecionado dentre o grupo de $-(CH_2)_q-N(R^{12})(R^{13})$,

$-(CH_2)_r-N(R^{11})-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_q-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_s-C(O)-(CH_2)_s-OR^{11}$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-N(R^{12})(R^{13})$, e $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$,

10 cada R¹¹ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

15 cada R¹² e R¹³ serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

20 cada R¹⁴ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;

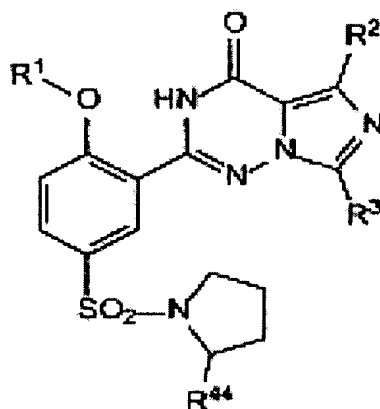
q ser de 1 a 6;

25 *r* ser de 0 a 6;

s ser de 0 a 6;

x ser 1 ou 2.

11. Um composto da reivindicação 10, tendo a fórmula D₂ :

(D₂)

ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

R¹ ser alquil inferior;

- 5 R² e R³ serem independentemente selecionados dentre alquil inferior; alquenil inferior e alquinil inferior, os quais podem ser substituídos por um ou mais halogênio, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R⁴⁴ ser selecionado dentre o grupo de $-(CH_2)_q-N(R^{12})(R^{13})$,

- 10 $-(CH_2)_r-N(R^{11})$ $-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_q-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_s-C(O)-(CH_2)_s-OR^{11}$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-N(R^{12})(R^{13})$, e $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$,

cada R¹¹ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

- 15 cada R¹² e R¹³ serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados
- 20 dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

cada R¹⁴ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;

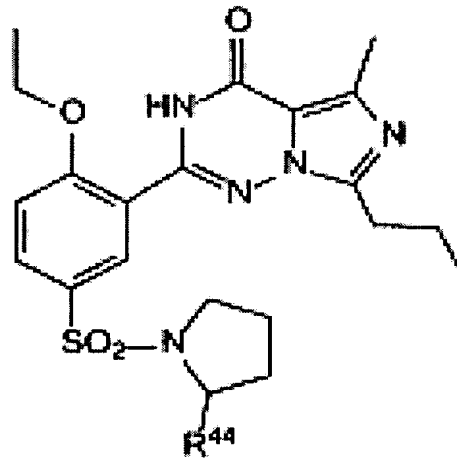
- 25 q ser de 1 a 6;

r ser de 0 a 6;

s ser de 0 a 6;

x ser 1 ou 2.

12. Um composto da reivindicação 11, tendo a fórmula D₃:



(D₃)

5

ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

R^{44} ser selecionado dentre o grupo de $-(CH_2)_q-N(R^{12})(R^{13})$,

10 $-(CH_2)_r-N(R^{11})-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_q-C(O)R^{14}$, $-(CH_2)_s-C(O)-(CH_2)_s-OR^{11}$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-N(R^{12})(R^{13})$, e $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-C(O)R^{14}$,

cada R^{11} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

15 cada R^{12} e R^{13} serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados

20 dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

cada R^{14} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil,

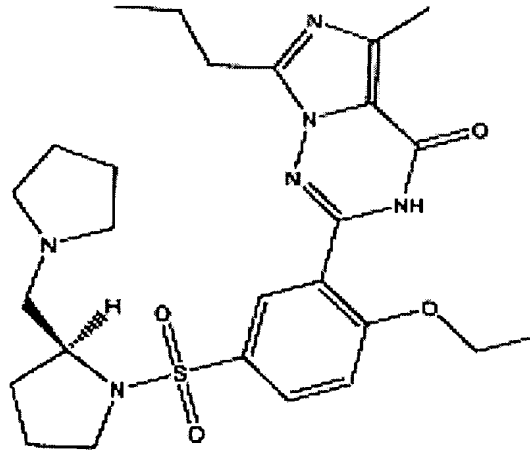
cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;

q ser de 1 a 6;

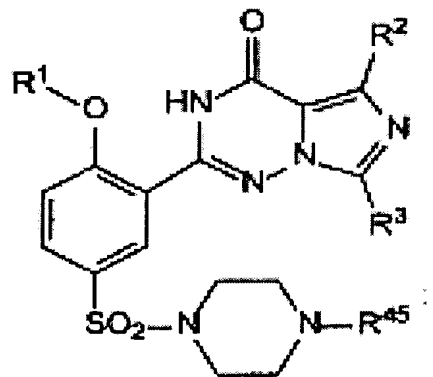
r ser de 0 a 6;

s ser de 0 a 6.

- 5 13. Um composto da reivindicação 12, tendo a estrutura:



14. Um composto da reivindicação 1, tendo a fórmula E₁ :



(E₁)

- 10 ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

R¹ ser alquil inferior;

R² e R³ serem independentemente selecionados dentre alquil inferior; alquenil inferior e alquinil inferior, os quais podem ser substituídos por um ou mais halogênio, alcóxi

- 15 inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

R⁴⁵ ser selecionado dentre o grupo consistindo em

$-(\text{CH}_2)_v-\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-(\text{CH}_2)_v-\text{N}(\text{R}^{21})-(\text{CH}_2)_w-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-(\text{CH}_2)_v-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-$

$(\text{CH}_2)_v\text{-(O)R}^{21}$, $\text{-(CH}_2)_t\text{-C(O)(CH}_2)_w\text{N(R}^{22})\text{(R}^{23})$, $\text{-(CH}_2)_v\text{-O-(CH}_2)_w\text{-C(O)R}^{24}$,

cada R^{21} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

5 cada R^{22} e R^{23} serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem

10 opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO_2 , oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

cada R^{24} ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH , -O-alquil , -O-aril , -O-aralquil , -alquil-O-alquil , -alquil-O-aril , alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;

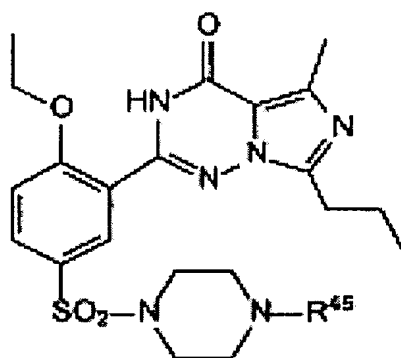
15 R^{25} e R^{26} serem usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

20 t ser de 0 a 6;

v ser de 1 a 6; e

w ser de 0 a 6;

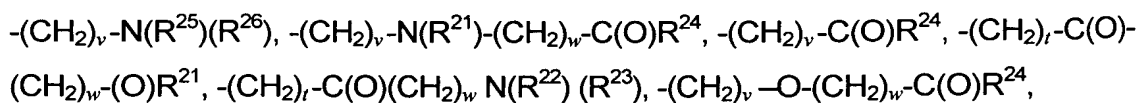
15. Um composto da reivindicação 14, tendo a fórmula E_2 :



(E₂)

25 ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado, caracterizado por:

R⁴⁵ ser selecionado dentre o grupo consistindo em



5 cada R²¹ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

10 cada R²² e R²³ serem independentemente selecionados dentre H, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, alquil-O-alquil, alquil-O-aril, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico; ou R²² e R²³ poderem ser usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, CN, NO₂, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico,

15 cada R²⁴ ser independentemente selecionado dentre H, alquil, -OH, -O-alquil, -O-aril, -O-aralquil, -alquil-O-alquil, -alquil-O-aril, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, aralquil, aril em grupo heterocíclico;

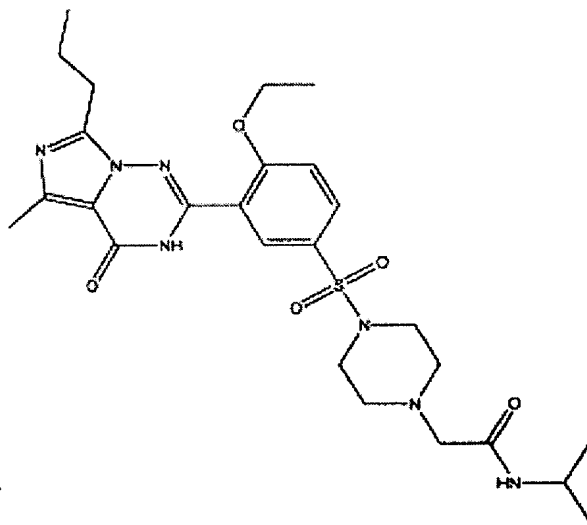
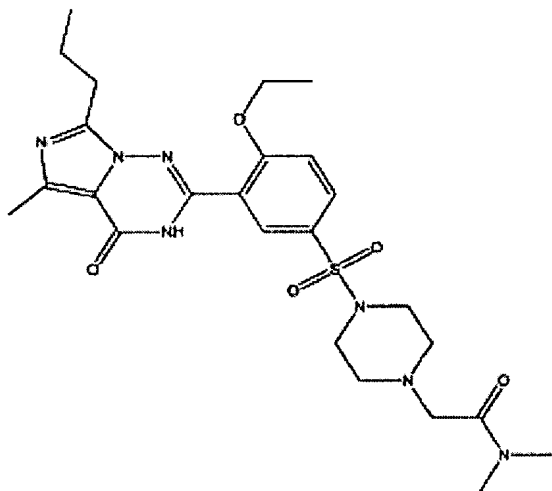
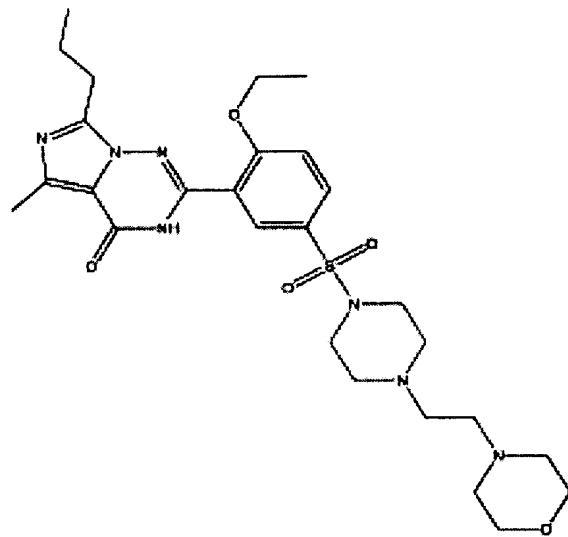
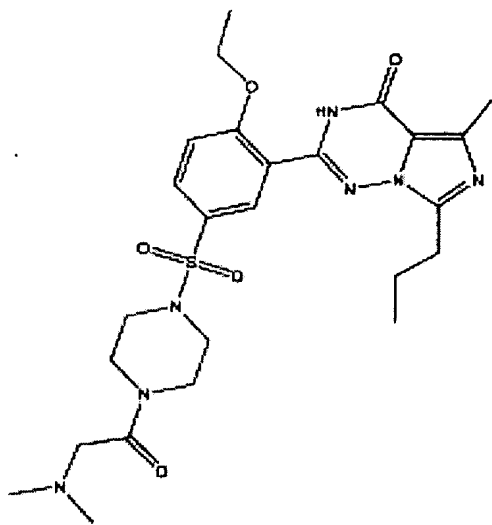
20 R²⁵ e R²⁶ serem usados juntos com nitrogênio ao qual são anexados para formar um anel de 5 a 7 membros que podem opcionalmente conter um heteroátomo e opcionalmente ser substituído por até três substituintes selecionados dentre halo, oxo, alquil cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um grupo heterocíclico;

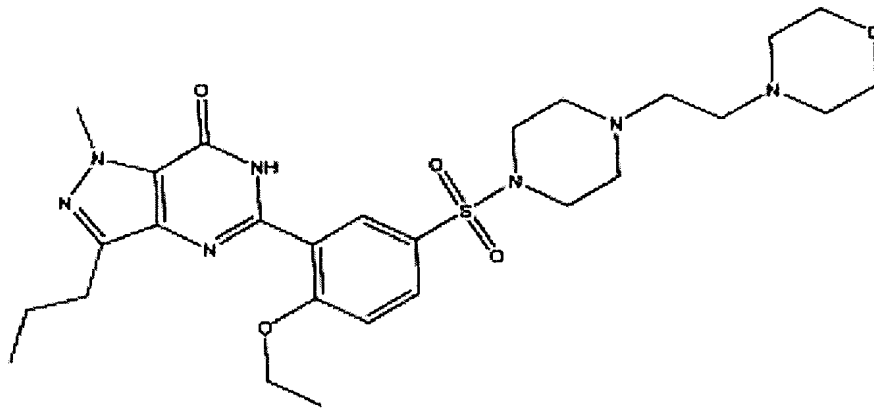
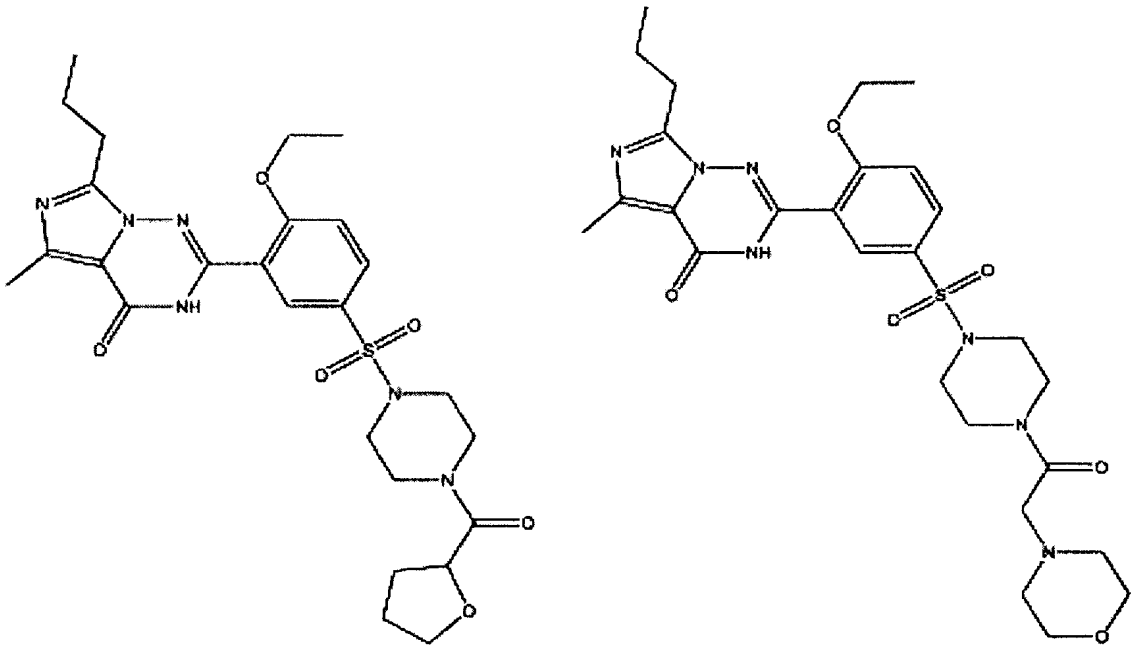
t ser de 0 a 6;

v ser de 1 a 6; e

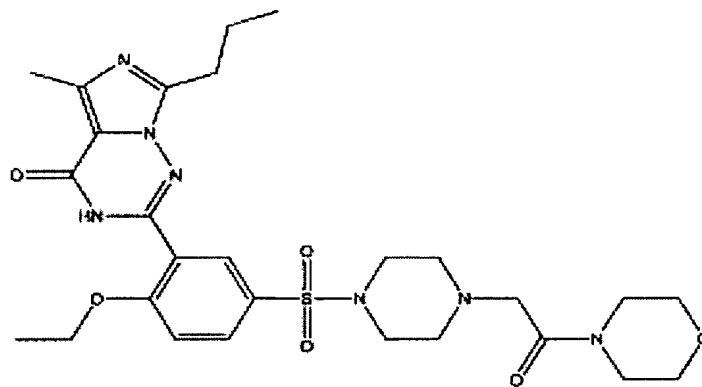
w ser de 0 a 6.

25 16. Um composto da reivindicação 1, tendo a estrutura selecionada dentre:

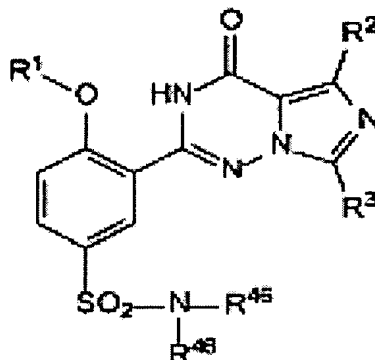




e



17. Um composto da reivindicação 1, tendo a fórmula:



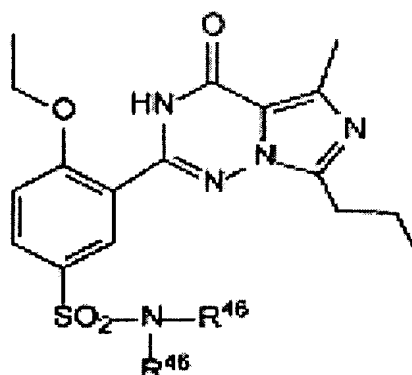
ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado,
5 caracterizado por:

R¹ ser alquil inferior;

R² e R³ serem independentemente selecionados dentre alquil inferior; alquenil inferior e alquinil inferior, os quais podem ser substituídos por um ou mais halogênio, alcóxi inferior, hidróxi, CN, NO₂, amino, acilamino, amido, carbonil e alquiltio;

10 ambos R⁴⁶ serem selecionados dentre C₂-C₆ alquil-OH e C₂-C₆ alquil-O-C₂-C₆ alquil.

18. Um composto da reivindicação 17, tendo a fórmula:



ou um sal, estereoisômero ou hidrato farmacologicamente aceitável dele derivado,
caracterizado por:

15 ambos R⁴⁶ serem selecionados dentre C₂-C₆ alquil-OH e C₂-C₆ alquil-O-C₂-C₆ alquil.

19. Um método de tratamento da enfermidade erétil caracterizado por:

compreender a administração de uma quantidade efetiva terapeuticamente de um composto de acordo com as reivindicações de 1 a 18 em combinação com excipiente farmacologicamente aceitável a um paciente que sofra da dita enfermidade erétil.

20. Um método de tratamento da enfermidade cardiovascular caracterizado por:

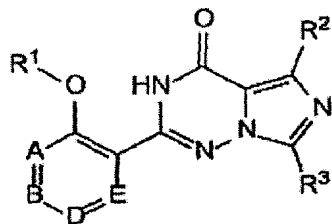
- 5 compreender a administração de uma quantidade efetiva terapeuticamente de um composto de acordo com as reivindicações de 1 a 18 em combinação com excipiente farmacologicamente aceitável a um paciente que sofra de enfermidade cardiovascular.

21. O método da reivindicação 20, caracterizado por:

a dita enfermidade cardiovascular ser hipertensão.

RESUMO

COMPOSTOS APRIMORADOS FARMACOCINETICAMENTE. É fornecido um composto da fórmula (A) com características de ligação não específicas e propriedades farmacocinéticas 5 aprimoradas:



(A)

ou sal aceitável farmacologicamente, estereoisômero ou seu hidrato.