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

(21) PI 0717327-0 A2

(22) Data de Depósito: 28/09/2007
(43) Data da Publicação: 30/09/2014
(RPI 2282)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/18
C07C 311/47
C07C 311/50
C07D 295/12
C07D 295/22
A61P 9/12

(54) Título: INIBIDORES DA EPÓXIDO HIDROLASE SOLÚVEL

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 28/09/2006 US 60/848.503

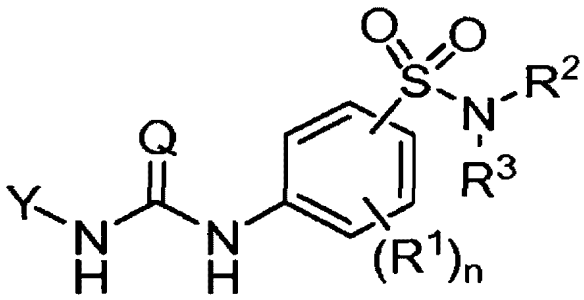
(73) Titular(es): Arete Therapeutics, INC.

(72) Inventor(es): Richard D. Gless Jr.

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007079946 de 28/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/040000de 03/04/2008



INIBIDORES DA EPÓXIDO HIDROLASE SOLÚVEL

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Referência cruzada ao Pedido Relacionado

Esse pedido reivindica prioridade ao pedido provisório americano No. de série 60/848.503, depositado em 28 de setembro de 2006, o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

Campo da invenção

A presente invenção se refere ao campo da química farmacêutica. São aqui fornecidos compostos de sulfonamida que inibem a epóxido hidrolase solúvel (sEH), composições farmacêuticas contendo tais compostos, métodos para preparar os compostos e formulações e métodos de tratamento de pacientes com tais compostos e composições. Os compostos, composições e métodos são úteis para tratar uma variedade de doenças mediadas por sEH, incluindo doenças hipertensivas, cardiovasculares, inflamatórias, pulmonares e relacionadas com diabetes.

Estado da Técnica

A cascata do araquidonato é uma cascata de sinalização lipídica onipresente, na qual o ácido araquidônico é liberado das reservas lipídicas da membrana plasmática em resposta a uma variedade de sinais extracelulares ou intracelulares. O ácido araquidônico liberado é, a seguir, disponibilizado para atuar como um substrato para uma variedade de enzimas oxidativas que convertem ácido araquidônico em lipídeos de sinalização que desempenham papéis críticos na inflamação. O rompimento das vias levando aos lipídeos permanece como uma estratégia importante para muitos medicamentos comerciais usados para

tratar uma variedade de distúrbios inflamatórios. Por exemplo, medicamentos antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) rompem a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas pela inibição das cicloxigenases (COX1 e COX2). Novos medicamentos de asma, tais como SINGULAIR™, rompem com a conversão do ácido araquidônico em leucotrienos pela inibição da lipoxigenase (LOX).

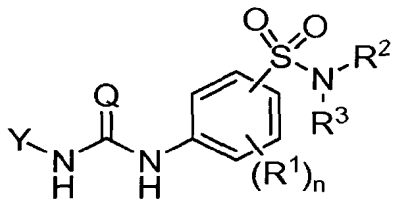
Certas enzimas dependentes do citocromo P450 convertem ácido araquidônico em uma série de derivados de epóxido conhecidos como ácidos epoxieicosatrienóicos (EETs). Esses EETs são particularmente prevalentes no endotélio (células que compõem artérias e leitos vasculares), rim e pulmão. Ao contrário de muitos dos produtos finais das vias da prostaglandina e do leucotrieno, os EETs têm uma variedade de propriedades antiinflamatórias e antiipertensivas e são conhecidos como sendo potentes vasodilatadores e mediadores da permeabilidade vascular.

Enquanto os EETs apresentam potentes efeitos *in vivo*, a porção epóxido dos EETs é rapidamente hidrolisada na forma de ácido diidroxieicosatrienóico menos ativa (DHET) por uma enzima chamada epóxido hidrolase solúvel (sEH). A inibição de sEH foi considerada como redutora significativa da pressão sanguínea em animais hipertensos (ver, por exemplo, Yu et al. Circ. Res. 87: 992-8 (2000) e Sinai et al. J. Biol. Chem. 275: 40504-10 (2000)), para reduzir a produção de óxido nítrico pró-inflamatório (NO), citocinas e mediadores lipídicos, e para contribuir para a resolução inflamatória pela intensificação da produção de lipoxina A_4 *in vivo* (ver Schmelzer et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 102(28): 9772-7 (2005)).

Vários compostos de moléculas pequenas foram considerados como inibidores da sEH e aumentadores dos níveis de EET (Morisseau et al. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45: 311-33 (2005)). A disponibilidade dos compostos mais potentes capazes de inibir sEH e sua inativação dos EETs poderia ser altamente desejável para tratar uma ampla variedade de distúrbios que aparecem de inflamação e hipertensão ou que são, de outro modo, mediados por sEH.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere aos compostos e suas composições farmacêuticas, ao seu preparo e aos seus usos para tratar doenças mediadas pela epóxido hidrolase solúvel (sEH). De acordo com um aspecto da invenção, são fornecidos compostos com Fórmula (I) ou um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável:



(I)

em que:

Q é O ou S;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquil, ciano, halogênio e haloalquil;

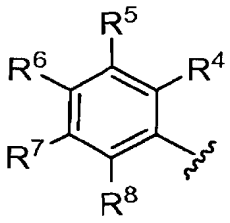
n é 0, 1, 2 ou 3;

R^2 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, acil, alquil, heteroaril, heteroaril substituído, fenil, alquil substituído com alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, éster carboxílico,

heterocicloalquil ou heterocicloalquilcarbonil, e fenil substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de alquil, halo, haloalquil, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi e éster carboxílico;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil; ou R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo de anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil, alquil substituído, heterocicloalquil ou carbóxi;

Y é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_{6-10}, cicloalquil C_{6-10} substituído, heterocicloalquil C_{6-10}, heterocicloalquil C_{6-10} substituído e



em que R^4 e R^8 são independentemente hidrogênio ou flúor;

R^5, R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil, acil, acilóxi, éster carboxílico, acilamino, aminocarbonil, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonilamino, (éster carboxílico)amino, aminossulfonil, (sulfonil substituído)amino, haloalquil, haloalcóxi, haloalquiltio, ciano e alquilsulfonil;

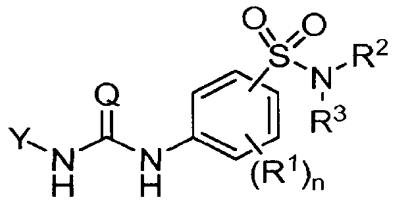
com a condição de que quando YNHC(=Q)NH- é *para* em

relação a $-SO_2NR^2R^3$ e R^2 e R^3 são hidrogênio, então Y não é fenil, 4-CF_3-fenil ou adamantan-1-il;

com a condição de que quando YNHC(=Q)NH- é *meta* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e R^2 e R^3 são hidrogênio, então Y não é fenil ou adamantan-1-il; e

com a condição de que quando YNHC(=Q)NH- é *meta* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e R^2 e R^3 são ambos alquil, então Y não é 3-cianofenil, 3-EtO(O)C-fenil, 3,5-dimetilfenil, 3,5-diclorofenil, 3-CF_3O-fenil, 3-CF_3-fenil ou 3-terc-butilfenil.

Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II) ou um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável:



(II)

em que:

Q é O ou S;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquil C_{1-6}, ciano, halogênio e haloalquil C_{1-6};

n é 0, 1, 2 ou 3;

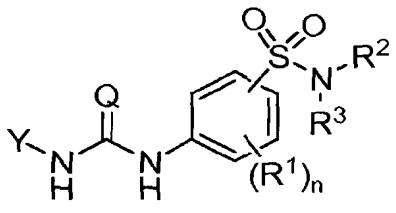
R^2 é selecionado do grupo consistindo de acil C_{1-6}, alquil C_{1-6}, alquil C_{1-6} substituído com heterocicloalquil ou carbóxi, e fenil substituído com halo;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C_{1-6}; ou R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil

com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo de anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil C_{1-6}, ou haloalquil C_{1-6}; e

Y é selecionado do grupo consistindo de 4-CF_3-fenil, 4-(alquil C_{1-6})sulfonilfenil, cicloalquil C_{6-10} e cicloalquil C_{6-10} opcionalmente substituído com de um a três substituintes selecionados do grupo consistindo de alquil C_{1-6}, halo(alquil C_{1-6}), alcóxi C_{1-6}, halo(alcóxi C_{1-6}) e halogênio.

De acordo com outro aspecto da invenção, é fornecido um método para inibir a epóxido hidrolase solúvel no tratamento de uma doença mediada pela epóxido hidrolase solúvel, o referido método compreendendo a administração a um paciente de uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (III) ou um estereoisômero, ou seu sal farmaceuticamente aceitável:



(III)

Q é O ou S;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquil, ciano, halogênio e haloalquil;

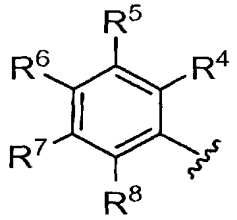
n é 0, 1, 2 ou 3;

R^2 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, acil, alquil, heteroaril, heteroaril substituído, fenil,

alquil substituído com alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, éster carbóxi, heterocicloalquil ou heterocicloalquilcarbonil, e fenil substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de alquil, halogênio, haloalquil, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi e éster carbóxi;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil; ou R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo do anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil, alquil substituído, heterocicloalquil ou carbóxi; e

Y é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_{6-10}, cicloalquil C_{6-10} substituído, heterocicloalquil C_{6-10}, heterocicloalquil C_{6-10} substituído, e



em que R^4 e R^8 são independentemente hidrogênio ou flúor; e

R^5, R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil, acil, acilóxi, éster carboxílico, acilamino, aminocarbonil, aminocarbonilamino, aminocarbonilóxi, aminossulfonilamino, (éster carboxílico)amino, aminossulfonil, (sulfonil substituído)amino, haloalquil, haloalcóxi, haloalquiltio, ciano e alquilsulfonil.

Essas e outras modalidades da invenção são adicionalmente descritas no texto a seguir.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

Conforme aqui utilizadas, as seguintes definições devem ser aplicadas, a não ser que seja indicado de outra forma.

"ácidos cis-epoxieicosatrienóicos" ("EETs") são biomediadores sintetizados pelas citocromo P450 epoxigenases.

"Epóxido hidrolases" ("EH;" EC 3.3.2.3) são enzimas na família de dobramento alfa/beta hidrolase que adicionam água aos ésteres cíclicos de 3 membros chamados de epóxidos.

"Epóxido hidrolase solúvel" ("sEH") é uma enzima a qual no endotélio, músculo liso e outros tipos celulares converte EETs em derivados diidróxi, chamados de ácidos diidroxieicosatrienóicos ("DHETs"). A clonagem e sequenciamento de sEH de murino está estabelecida em Grant et al, J. Biol. Chem. 268(23): 17628-17633 (1993). A clonagem, sequenciamento e números de acesso da sequência sEH humano estão estabelecidos em Beetham et al., Arch. Biochem. Biophys. 305(1): 197-201 (1993). A sequência de aminoácidos de sEH humano também é estabelecido como SEQ ID NO: 2 da Patente Americana No. 5.445.956; a sequência de ácidos nucleicos codificando o sEH humano está estabelecida como os nucleotídeos 42 - 1703 da SEQ ID NO: 1 daquela patente. A evolução e nomenclatura do gene estão discutidas em Beetham et al., DNA Cell Biol. 14(1): 61-71 (1995). A epóxido hidrolase solúvel representa um único produto de

gene altamente conservado com mais de 90% de homologia entre roedores e humanos (Arand et al., FEBS Lett., 338 :251-256 (1994)).

"Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica" ou "DPOC" é também conhecida algumas vezes como "doença das vias aéreas obstrutiva crônica", "doença pulmonar obstrutiva crônica" e "doença das vias aéreas crônica". DPOC é geralmente definida como um distúrbio caracterizado pelo reduzido fluxo expiratório máximo e pelo lento esvaziamento forçado dos pulmões. DPOC é considerada como englobando duas condições relacionadas, enfisema e bronquite crônica. DPOC pode ser diagnosticada pelo clínico geral usando técnicas reconhecidas na técnica, tal como a capacidade vital forçada do paciente ("FVC"), o volume máximo de ar que pode ser expelido forçosamente depois de uma inalação máxima. Nos consultórios dos clínicos gerais, a FVC é tipicamente aproximada por uma exalação máxima de 6 segundos através de um espirômetro. A definição, diagnóstico e tratamento da DPOC, enfisema e bronquite crônica são bem conhecidos na técnica e discutidos detalhadamente, por exemplo, por Honig e Ingram, em Harrison's Principles of Internal Medicine, (Fauci et al, Eds), 14ª Ed., 1998, McGraw-Hill, Nova Iorque, pp. 1451-1460 (de agora em diante, "Harrison's Principles of Internal Medicine"). Conforme o nome sugere, "doença pulmonar obstrutiva" e "doença do pulmão obstrutiva" se referem a doenças obstrutivas, ao contrário das doenças restritivas. Essas doenças particularmente incluem DPOC, asma brônquica e doença das vias aéreas pequenas.

"Enfisema" é uma doença dos pulmões caracterizada pelo

alargamento destrutivo permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais sem fibrose óbvia.

"Bronquite crônica" é uma doença dos pulmões caracterizada pelas secreções bronquiais crônicas as quais duram pela maior parte dos dias de um mês, por três meses, um ano, por dois anos, etc.

"Doença das vias aéreas pequenas" se refere às doenças onde ocorre a obstrução do fluxo de ar, somente ou predominantemente ao envolvimento das vias aéreas pequenas. Estas são definidas como vias aéreas menores do que 2 mm em diâmetro e correspondem a pequenos brônquios cartilaginosos, bronquíolos terminais e bronquíolos respiratórios. Doenças das vias aéreas pequenas (SAD) representam a obstrução luminal pelas alterações inflamatórias e fibróticas que aumentam a resistência das vias aéreas. A obstrução pode ser temporária ou permanente.

"Doenças do pulmão intersticiais (ILDs)" são doenças pulmonares restritivas envolvendo as paredes alveolares, tecidos perialveolares e estruturas de suporte contíguas. Conforme discutido no *website* da American Lung Association, o tecido entre os sacos aéreos do pulmão é o interstício, e este é o tecido afetado pela fibrose na doença. Pessoas com tal doença pulmonar restritiva têm dificuldades respiratórias devido à inflexibilidade do tecido pulmonar porém, ao contrário das pessoas com doença pulmonar obstrutiva, não têm dificuldade em expelir o ar. A definição, diagnóstico e tratamento das doenças pulmonares intersticiais são bem conhecidos na técnica e discutidos em detalhes, por exemplo, por Reynolds, H. Y., em Harrison's Principles of Internal Medicine, supra, at pp. 1460-1466.

Reynolds nota que, enquanto as IDLs têm vários eventos de iniciação, as respostas imunopatológicas do tecido pulmonar são limitadas e as ILDs, consequentemente, têm características comuns.

"Fibrose pulmonar idiopática", ou "IPF", é considerada como a ILD protótipa. Embora ela seja idiopática pelo fato de que a causa não é conhecida, Reynolds, acima, nota que o termo se refere a uma entidade clínica bem definida.

"Lavagem broncoalveolar", ou "BAL", é um teste o qual permite a remoção e exame das células do trato respiratório inferior e é usada em humanos como um procedimento diagnóstico para distúrbios pulmonares, tal como IPF. Em pacientes humanos, isto é geralmente efetuado durante a broncoscopia.

"Neuropatia diabética" se refere à disfunção nervosa periférica aguda e crônica resultante de diabetes.

"Neuropatia diabética" se refere às doenças renais resultantes de diabetes.

"Alquil" se refere aos grupos hidrocarbil alifáticos saturados monovalentes com de 1 a 10 átomos de carbono e preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono. Esse termo inclui, a título de exemplo, grupos de hidrocarbil lineares e ramificados tais como metil (CH_3-), etil (CH_3CH_2-), n-propil ($CH_3CH_2CH_2$-), isopropil ($(CH_3)_2CH$-), n-butil ($CH_3CH_2CH_2CH_2$-), isobutil ($(CH_3)_2CHCH_2$-), sec-butil ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$-), t-butil ($(CH_3)_3C$-), n-pentil ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-) e neopentil ($(CH_3)_3CCH_2$-).

"Alquenil" se refere aos grupos hidrocarbil lineares ou ramificados com de 2 a 6 átomos de carbono e preferivelmente de 2 a 4 átomos de carbono e com pelo menos

1 e preferivelmente e 1 a 2 sítios de insaturação vinílica (>C=C<). Tais grupos são exemplificados, por exemplo, por vinil, alil e but-3-em-1-il. Estão incluídos nesse termo os isômeros *cis* e *trans* ou misturas desses isômeros.

"Alquinil" se refere aos grupos hidrocarbil lineares ou ramificados com de 2 a 6 átomos de carbono e preferivelmente de 2 a 3 átomos de carbono e com pelo menos 1 e preferivelmente de 1 a 2 sítios de insaturação acetilênica (-C≡C-). Exemplos de tais grupos alquinílicos incluem acetilenil (-C=CH) e propargil ($-CH_2C{\equiv}CH$).

"Alquil substituído" se refere a um grupo alquil com de 1 a 5, preferivelmente de 1 a 3 ou mais preferivelmente 1 a 2 substituintes selecionados do grupo consistindo de alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)oxi, ciano, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halogênio, hidróxi, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi

substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO_3H, sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiol, alquiltio e alquiltio substituído, em que os referidos substituintes são aqui definidos.

"Alquenil substituído" se refere a grupos alquenil com de 1 a 3 substituintes, e preferivelmente de 1 a 2 substituintes, selecionados do grupo consistindo de alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)óxi, ciano, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halogênio, hidróxi, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO_3H, sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiol, alquiltio e alquiltio substituído, em que os referidos substituintes são aqui definidos e com a condição de que qualquer substituição hidróxi ou tiol não está ligada a um átomo de carbono vinílico (insaturado).

"Alquinil substituído" se refere a grupos alquinil de 1 a 3 substituintes, e preferivelmente de 1 a 2 substituintes, selecionados do grupo consistindo de alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)oxi, ciano, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halogênio, hidróxi, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO_3H, sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiol, alquiltio e alquiltio substituído, em que os referidos substituintes são aqui definidos e com a condição de que qualquer substituição hidróxi ou tiol não está ligada a um átomo de carbono acetilênico.

"Alcóxi" se refere ao grupo -O-alquil, em que alquil é aqui definido. Alcóxi inclui, a título de exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, t-butóxi, sec-butóxi e n-pentóxi.

"Alcóxi substituído" se refere ao grupo -O-(alquil substituído), em que o alquil substituído é aqui definido.

"Acil" se refere aos grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil-C(O)- substituído, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O)- substituído, alquinil-C(O)-, alquinil-C(O)- substituído, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)- substituído, cicloalquenil-C(O)-, cicloalquenil-C(O)- substituído, aril-C(O)-, aril-C(O)- substituído, heteroaril-C(O)-, heteroaril-C(O)- substituído, heterocíclico-C(O)-, e heterocíclico-C(O)- substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definido. Acil inclui o grupo "acetil" $CH_3C(O)$-.

"Acilamino" se refere aos grupos -NRC(O)alquil, -NRC(O) alquil substituído, -NRC(O)cicloalquil, -NRC(O) cicloalquil substituído, -NRC(O)cicloalquenil, -NRC(O) cicloalquenil substituído, -NRC(O)alquenil, -NRC(O) alquenil substituído, -NRC(O)alquinil, -NRC(O) alquinil substituído, -NRC(O)aril, -NRC(O) aril substituído, -NRC(O)heteroaril, -NRC(O) heteroaril substituído, -NRC(O)heterocíclico e -NRC(O) heterocíclico substituído em que R é hidrogênio ou alquil e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui

definido.

"Aciloxi" se refere aos grupos alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O- substituído, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O- substituído, alquinil-C(O)O-, alquinil-C(O)O- substituído, aril-C(O)O-, aril-C(O)O- substituído, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- substituído, cicloalquenil-C(O)O-, cicloalquenil-C(O)O- substituído, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- substituído, heterocíclico-C(O)O- e heterocíclico-C(O)O- substituído em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"Amino" se refere ao grupo $-NH_2$.

"Amino substituído" se refere ao grupo $-NR'R''$, onde R' e R'' são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, $-SO_2$-alquil, $-SO_2$-alquil substituído, $-SO_2$-alquenil, $-SO_2$-alquenil substituído, $-SO_2$-cicloalquil, $-SO_2$-cilcoalquil substituído, $-SO_2$-cicloalquenil, $-SO_2$-cilcoalquenil substituído, $-SO_2$-aril, $-SO_2$-aril substituído, $-SO_2$-heteroaril, $-SO_2$-heteroaril substituído, $-SO_2$-heterocíclico e $-SO_2$-heterocíclico substituído, e em que R' e R'' são

opcionalmente unidos, juntamente com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, com a condição de que R' e R'' são ambos diferentes de hidrogênio, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos. Quando R' é hidrogênio e R'' é alquil, os grupos amino substituídos são algumas vezes referidos aqui como alquilamino. Quando R' e R'' são alquil, o grupo amino substituído é algumas vezes referido aqui como dialquilamino. Ao se referir a um amino monossubstituído, se entende que ou R' ou R'' é hidrogênio, porém não ambos. Ao se referir a um amino dissubstituído, se entende que nem R' nem R'' são hidrogênio.

"Aminocarbonil" se refere ao grupo $-C(O)NR^{10}R^{11}$, onde R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e onde R^{10} e R^{11} são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil,

cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, conforme aqui definido.

"Aminotiocarbonil" se refere ao grupo $-C(S)NR^{10}R^{11}$, onde R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído, e onde R^{10} e R^{11} são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um heterocíclico ou grupo heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definido.

"Aminocarbonilamino" se refere ao grupo $-NRC(O)NR^{10}R^{11}$, onde R é hidrogênio ou alquil e R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído e onde R^{10} e R^{11} são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil

substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definido.

"Aminotiocarbonilamino" se refere ao grupo -NRC(s)$NR^{10}R^{11}$, onde R é hidrogênio ou alquil e R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e onde R^{10} e R^{11} são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"Aminocarboniloxi" se refere ao grupo -O-C(O)$NR^{10}R^{11}$, onde R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído,

heterocíclico e heterocíclico substituído, e onde R^{10} e R^{11} são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"Aminossulfonil" se refere ao grupo $-SO_2NR^{10}R^{11}$ onde R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e onde R^{10} e R^{11} são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"Aminossulfonilóxi" se refere ao grupo $-O-SO_2NR^{10}R^{11}$ onde R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil,

cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e onde R^{10} e R^{11} são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"Aminossulfonilamino" se refere ao grupo $-NR-SO_2NR^{10}R^{11}$ onde R é hidrogênio ou alquil e R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e onde R^{10} e R^{11} são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"Amidino" se refere ao grupo $-C(=NR^{12})NR^{10}R^{11}$ onde R^{10}, R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados do grupo

consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, e onde R^{10} e R^{11} são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"Aril" ou "Ar" se refere a um grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono com um único anel (por exemplo, fenil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftil ou antril) cujos anéis condensados podem ou não ser aromáticos (por exemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-il e semelhantes) com a condição de que o ponto de ligação está em um átomo de carbono aromático. Grupos aril preferidos incluem fenil e naftil.

"Aril substituído" se refere aos grupos aril os quais são substituídos com de 1 a 5, preferivelmente de 1 a 3, mais preferivelmente de 1 a 2 substituintes selecionados do grupo consistindo de alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino,

aminocarbonilóxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)óxi, ciano, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquilóxi, cicloalquilóxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halogênio, hidróxi, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO3H, sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiol, alquiltio e alquiltio substituído, em que os referidos substituintes são aqui definidos.

"Arilóxi" se refere ao grupo -O-aril, onde aril é conforme aqui definido, que inclui, a título de exemplo, fenóxi e naftóxi.

"Arilóxi substituído" se refere ao grupo -O-(aril substituído), onde aril substituído é conforme aqui definido.

"Ariltio" se refere ao grupo -S-aril, onde aril é conforme aqui definido.

"Ariltio substituído" se refere ao grupo -S-(aril substituído), onde aril substituído é conforme aqui definido.

"Carbonil" se refere ao grupo divalente -C(O)-, o qual

é equivalente a -C(=O)-.

"Carbóxi" ou "carboxil" se refere ao -COOH ou aos seus sais.

"Éster carboxílico" ou "éster carbóxi" se refere aos grupos -C(O)O-alquil, -C(O)O-alquil substituído, -C(O)O-alquenil, -C(O)O-alquenil substituído, -C(O)O-alquinil, -C(O)O-alquinil substituído, -C(O)O-aril, -C(O)O-aril substituído, -C(O)O-cicloalquil, -C(O)O-cicloalquil substituído, -C(O)O-cicloalquenil, -C(O)O-cicloalquenil substituído, -C(O)O-heteroaril, -C(O)O-heteroaril substituído, -C(O)O-heterocíclico, e -C(O)O-heterocíclico substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, e heterocíclico substituído, conforme aqui definido.

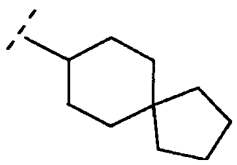
"(Éster carboxílico)amino" se refere ao grupo -NR-C(O)O-alquil, -NR-C(O)O-alquil substituído, -NR-C(O)O-alquenil, -NR-C(O)O-alquenil substituído, -NR-C(O)O-alquinil, -NR-C(O)O-alquinil substituído, -NR-C(O)O-aril, -NR-C(O)O-aril substituído, -NR-C(O)O-cicloalquil, -NR-C(O)O-cicloalquil substituído, -NR-C(O)O-cicloalquenil, -NR-C(O)O-cicloalquenil substituído, -NR-C(O)O-heteroaril, -NR-C(O)O-heteroaril substituído, -NR-C(O)O-heterocíclico e -NR-C(O)O-heterocíclico substituído, em que R é alquil ou hidrogênio, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído,

heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"(Éster carboxílico)óxi" se refere ao grupo -O-C(O)O-alquil, -O-C(O)O-alquil substituído, -O-C(O)O-alquenil, -O-C(O)O-alquenil substituído, -O-C(O)O-alquinil, -O-C(O)O-alquinil substituído, -O-C(O)O-aril, -O-C(O)O-aril substituído, -O-C(O)O-cicloalquil, -O-C(O)O-cicloalquil substituído, -O-C(O)O-cicloalquenil, -O-C(O)O-cicloalquenil substituído, -O-C(O)O-heteroaril, -O-C(O)O-heteroaril substituído, -O-C(O)O-heterocíclico e -O-C(O)O-heterocíclico substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"Ciano" se refere ao grupo -CN.

"Cicloalquil" se refere aos grupos alquil cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono com um único ou múltiplos anéis cíclicos incluindo sistemas de anéis fundidos, em ponte e espiro. Um ou mais dos anéis pode ser aril, heteroaril ou heterocíclico, com a condição de que o ponto de ligação é através do anel não heterocíclico, não-aromático, anel carbocíclico. Exemplos de grupos cicloalquil adequados incluem, por exemplo, adamantil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e cicloctil. Outros exemplos de grupos cicloalquil incluem biciclo[2,2,2,]octanil, norbornil e grupos espiro, tal como espiro[4.5]dec-8-il:



"Cicloalquenil" se refere a grupos cicloalquílicos não-aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono com um único ou múltiplos anéis cíclicos e com pelo menos uma insaturação no anel >C=C< e preferivelmente de 1 a 2 sítios de insaturação no anel >C=C<.

"Cicloalquil substituído" e "cicloalquenil substituído" se referem a um grupo cicloalquil ou cicloalquenil com de 1 a 5 ou preferivelmente de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo de oxo, tiona, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminocarbonil, aminotiocarbonil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonil, aminossulfoniloxi, aminossulfonilamino, amidino, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ariltio, ariltio substituído, carboxil, éster carboxílico, (éster carboxílico)amino, (éster carboxílico)óxi, ciano, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi substituído, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio substituído, guanidino, guanidino substituído, halogênio, hidróxi, heteroaril, heteroaril substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico,

heterocíclico substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, heterocicliltio, heterocicliltio substituído, nitro, SO3H, sulfonil substituído, sulfoniloxi, tioacil, tiol, alquiltio e alquiltio substituído, em que os referidos substituintes são aqui definidos.

"Cicloalquilóxi" se refere a -O-cicloalquil.

"Cicloalquilóxi substituído" se refere ao -O-(cicloalquil substituído).

"Cicloalquiltio" se refere ao -S-cicloalquil.

"Cicloalquiltio substituído" se refere ao -S-(cicloalquil substituído).

"Cicloalqueniloxi" se refere ao -O-cicloalquenil.

"Cicloalqueniloxi substituído" se refere ao -O-(cicloalquenil substituído).

"Cicloalqueniltio" se refere ao -S-cicloalquenil.

"Cicloalqueniltio substituído" se refere ao -S-(cicloalquenil substituído).

"Guanidino" se refere ao grupo $-NHC(-NH)NH_2$.

"Guanidino substituído" se refere ao $-NR^{13}C(=NR^{13})N(R^{13})_2$, onde cada R^{13} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído e dois grupos R^{13} ligados a um átomo de nitrogênio guanidino comum são opcionalmente unidos com o nitrogênio ligado a eles para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, com a condição de que pelo menos um R^{13} não é hidrogênio, e em que os referidos substituintes são conforme aqui definido.

"Halo" ou "halogênio" se referem a flúor, cloro, bromo

e iodo e preferivelmente é flúor ou cloro.

"Haloalquil" se refere aos grupos alquílicos substituídos com de 1 a 5, de 1 a 3 ou de 1 a 2 grupos halo, em que alquil e halo são conforme aqui definidos.

"Haloalcóxi" se refere aos grupos alcóxi com de 1 a 5, de 1 a 3 ou de 1 a 2 grupos halo, em que alcóxi e halo são conforme aqui definidos.

"Haloalquiltio" se refere aos grupos alquiltio substituídos com de 1 a 5, de 1 a 3 ou de 1 a 2 grupos halo, em que alquiltio e halo são conforme aqui definidos.

"Hidróxi" ou "hidroxil" se referem ao grupo -OH.

"Heteroaril" se refere a um grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo consistido de oxigênio, nitrogênio e enxofre no anel. tais grupos heteroarílicos podem ter um único anel (por exemplo, piridinil ou furil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, indolizinil ou benzotienil) em que os anéis condensados podem ou não ser aromáticos e/ou conter um heteroátomo, com a condição de que o ponto de ligação é através de um átomo do grupo heteroaril aromático. Em uma modalidade, o nitrogênio e/ou o(s) átomo(s) no anel de enxofre do grupo heteroaril são opcionalmente oxidados para fornecer porções N-óxido (N $\rightarrow$ O), sulfinil ou sulfonil. Grupos heteroaril preferidos incluem piridinil, pirrolil, indolil, tiofenil e furanil.

"Heteroaril substituído" se refere aos grupos heteroaril que são substituídos com de 1 a 5, preferivelmente de 1 a 3, mais preferivelmente de 1 a 2 substituintes selecionados do grupo consistindo do mesmo grupo de substituintes definidos para aril substituído.

"Heteroariloxi" se refere a -O-heteroaril.

"Heteroariloxi substituído" se refere ao grupo -O-(heteroaril substituído).

"Heteroariltio" se refere ao grupo -S-heteroaril.

"Heteroariltio substituído" se refere ao grupo -S-(heteroaril substituído).

"Heterociclo" ou "heterocíclico" ou "heterocicloalquil" ou "heterociclil" se refere a um grupo saturado ou parcialmente saturado, porém não aromático, com de 1 a 10 átomos de carbono no anel e de 1 a 4 heteroátomos no anel selecionados do grupo consistindo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Heterociclo engloba um anel único ou múltiplos anéis condensados, incluindo sistemas em ponte fundidos e anéis espiro. Em sistemas de anéis fundidos, um ou mais dos anéis pode ser cicloalquil, aril ou heteroaril, com a condição de que o ponto de ligação é através do anel não-aromático. Em uma modalidade, o(s) átomo(s) de nitrogênio e/ou enxofre do grupo heterocíclico são opcionalmente oxidados para fornecer as porções N-óxido, sulfinil ou sulfonil.

"Heterocíclico substituído" ou "heterocicloalquil substituído" ou "heterociclil substituído" se refere aos grupos heterociclil que são substituídos com de 1 a 5 ou preferivelmente de 1 a 3 dos mesmos substituintes conforme definido para cicloalquil substituído.

"Heterocicliloxi" se refere ao grupo -O-heterociclil.

"Heterocicliloxi substituído" se refere ao grupo -O-(heterociclil substituído).

"Heterociciltio" se refere ao grupo -S-heterociclil.

"Heterociciltio substituído" se refere ao grupo -S-

(heterociclil substituído).

Exemplos do heterociclo e heteroarils incluem, porém não estão limitados, a azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, diidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinil, tiomorfolinil (também referido como tiamorfolinil), 1,1-dioxotiomorfolinil, piperidinil, pirrolidina e tetraidrofuranil.

"Nitro" se refere ao grupo $-NO_2$.

"Oxo" se refere ao átomo (=O) ou ($-O^-$).

"Sistemas de anéis espiro" se refere aos sistemas de anéis bicíclicos que têm um único átomo de carbono no anel comum para ambos os anéis.

"Sulfonil" se refere ao grupo divalente $-S(O)_2-$.

"Sulfonil substituído" se refere ao grupo $-SO_2$-alquil, $-SO_2$-alquil substituído, $-SO_2$-alquenil, $-SO_2$-alquenil substituído, $-SO_2$-cicloalquil, $-SO_2$-cilcoalquil substituído, $-SO_2$-cicloalquenil, $-SO_2$-cilcoalquenil substituído, $-SO_2$-aril, $-SO_2$-aril substituído, $-SO_2$-heteroaril, $-SO_2$-heteroaril substituído, $-SO_2$-heterocíclico, $-SO_2$-heterocíclico substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído,

alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, conforme aqui definido. Sulfonil substituído inclui grupos tais como metil-SO_2-, fenil-SO_2- e 4-metilfenil-SO_2-. O termo "alquilsulfonil" se refere ao -SO_2-haloalquil, onde haloalquil é aqui definido.O termo "(sulfonil substituído)amino" se refere ao -NH(sulfonil substituído) em que sulfonil substituído é conforme aqui definido.

"Sulfoniloxi" se refere ao grupo -OSO_2-alquil, -OSO_2-alquil substituído, -OSO_2-alquenil, -OSO_2-alquenil substituído, -OSO_2-cicloalquil, -OSO_2-cilcoalquil substituído, -OSO_2-cicloalquenil, -OSO_2-cilcoalquenil substituído, -OSO_2-aril, -OSO_2-aril substituído, -OSO_2-heteroaril, -OSO_2-heteroaril substituído, -OSO_2-heterocíclico, -OSO_2-heterocíclico substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído, conforme aqui definido.

"Tioacil" se refere aos grupos H-C(S)-, alquil-C(S)-, alquil substituído-C(S)-, alquenil-C(S)-, alquenil substituído-C(S)-, alquinil-C(S)-, alquinil substituído-C(S)-, cicloalquil-C(S)-, cicloalquil substituído-C(S)-, cicloalquenil-C(S)-, cicloalquenil substituído-C(S)-, aril-C(S)-, aril substituído-C(S)-, heteroaril-C(S)-, heteroaril substituído-C(S)-, heterocíclico-C(S)-, e heterocíclico

substituído-C(S)-, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme aqui definidos.

"Tiol" se refere ao grupo -SH.

"Tiocarbonil" se refere ao grupo divalente -C(S)-, o qual é equivalente ao -C(=S)-.

"Tiona" se refere ao átomo (=S).

"Alquiltio" se refere ao grupo -S-alquil, em que alquil é conforme aqui definido.

"Alquiltio substituído" se refere ao grupo -S-(alquil substituído) em que alquil substituído é conforme aqui definido.

"Estereoisômero" ou "estereoisômeros" se refere aos compostos que diferem na quiralidade de um ou mais estereocentros. Estereoisômeros incluem enantiômeros ou diastereoisômeros.

"Tautômero" se refere às formas alternativas de um composto que difere na posição de um próton, tais como tautômeros enol-ceto e imina-enamina, ou as formas tautoméricas de grupos heteroaril contendo um átomo de anel ligado tanto a uma porção -NH- do anel quanto a uma porção anel =N- tais como pirazóis, imidazóis, benzimidazóis, triazóis e tetrazóis.

"Paciente" se refere aos mamíferos e inclui humanos e mamíferos não-humanos.

"Sal farmaceuticamente aceitável" se refere aos sais

farmaceuticamente aceitáveis de um composto, cujos sais são derivados de uma variedade de contra-íons orgânicos e inorgânicos bem conhecidos na técnica e incluem, somente a título de exemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio e tetralquilamônio; e quando a molécula contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato, tartarato, mesilato, acetato, maleato e oxalato.

"Tratando" ou "tratamento" de uma doença em um paciente se refere a (1) prevenir a doença de ocorrer em um paciente com predisposição ou que não tenha ainda apresentado os sintomas da doença; (2) inibir a doença ou interromper o seu desenvolvimento; ou (3) melhorar ou causar a regressão da doença.

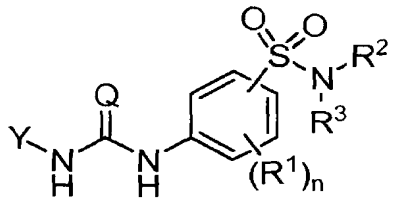
A não ser que seja indicado de outra forma, a nomenclatura dos substituintes que não são aqui explicitamente definidos é alcançada pela nomeação da porção terminal da funcionalidade, seguido pela funcionalidade adjacente em direção ao ponto de ligação. Por exemplo, o substituinte "arilalquiloxicarbonil" se refere ao grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

É entendido que em todos os grupos substituídos definidos acima, polímeros obtidos pela definição dos substituintes com outros substituintes para eles próprios (por exemplo, aril substituído com um grupo aril substituído como um substituinte, o qual é ele próprio substituído com um grupo aril substituído, o qual é ainda substituído por um grupo aril substituído, etc.) não são tencionados para serem aqui incluídos. Em tais casos, a quantidade máxima de tais substituições é três. Por

exemplo, substituições em série dos grupos aril substituídos com dois outros grupos aril substituídos são limitadas a -aril substituído-(aril substituído)-aril substituído.

Semelhantemente, é entendido que as definições acima não são tencionadas a incluirem padrões de substituição impermissíveis (por exemplo, metil substituído com 5 grupos flúor). Tais padrões de substituição impermissíveis são bem conhecidos pelos profissionais versados.

Concordantemente, a presente invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável:



(I)

Em que:

Q é O ou S;

Cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquil, ciano, halogênio e haloalquil;

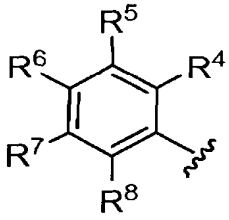
n é 0, 1, 2 ou 3;

R^2 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, acil, alquil, heteroaril, heteroaril substituído, fenil, alquil substituído com alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, éster carboxílico, heterocicloalquil ou heterocicloalquilcarbonil, e fenil substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de

alquil, halo, haloalquil, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi e éster carboxílico;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil; ou R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo de anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil, alquil substituído, heterocicloalquil ou carbóxi;

Y é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_{6-10}, cicloalquil C_{6-10} substituído, heterocicloalquil C_{6-10}, heterocicloalquil C_{6-10} substituído e



em que R^4 e R^8 são independentemente hidrogênio ou flúor;

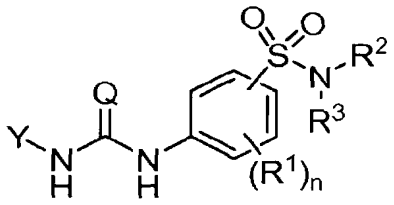
R^5, R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil, acil, acilóxi, éster carboxílico, acilamino, aminocarbonil, aminocarbonilamino, aminocarbonilóxi, aminossulfonilamino, (éster carboxílico)amino, aminossulfonil, (sulfonil substituído)amino, haloalquil, haloalcóxi, haloalquiltio, ciano e alquilsulfonil;

com a condição de que quando YNHC(=Q)NH- é *para* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e R^2 e R^3 são hidrogênio, então Y não é fenil, 4-CF_3-fenil ou adamantan-1-il;

com a condição de que quando YNHC(=Q)NH- é *meta* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e R^2 e R^3 são hidrogênio, então Y não é fenil ou adamantan-1-il; e

com a condição de que quando YNHC(=Q)NH- é *meta* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e R^2 e R^3 são ambos alquil, então Y não é 3-cianofenil, 3-EtO(O)C-fenil, 3,5-dimetilfenil, 3,5-diclorofenil, 3-CF_3O-fenil, 3-CF_3-fenil ou 3-terc-butilfenil.

Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II) ou um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável:



(II)

em que:

Q é O ou S;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquil C_{1-6}, ciano, halogênio e haloalquil C_{1-6};

n é 0, 1, 2 ou 3;

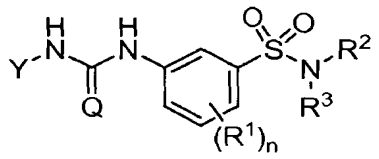
R^2 é selecionado do grupo consistindo de acil C_{1-6}, alquil C_{1-6}, alquil C_{1-6} substituído com heterocicloalquil ou carbóxi, e fenil substituído com halo;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C_{1-6}; ou R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo de anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S

e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil C_{1-6}, ou haloalquil C_{1-6}; e

Y é selecionado do grupo consistindo de 4-CF_3-fenil, 4-(alquil C_{1-6})sulfonilfenil, cicloalquil C_{6-10} e cicloalquil C_{6-10} opcionalmente substituído com de um a três substituintes selecionados do grupo consistindo de alquil C_{1-6}, halo(alquil C_{1-6}), alcóxi C_{1-6}, halo(alcóxi C_{1-6}) e halogênio.

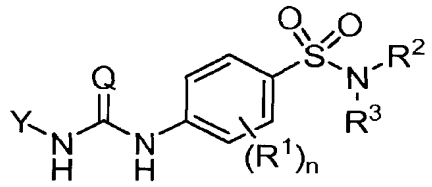
Em algumas modalidades, YNHC(=Q)NH- é *meta* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e é um composto de Fórmula (Ia):



(Ia)

Em que Y, Q, n, R^1, R^2 e R^3 são conforme anteriormente definido para a Fórmula (I).

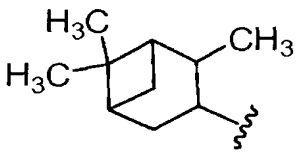
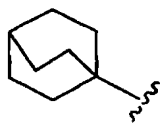
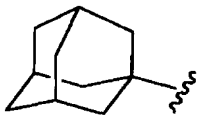
Em algumas modalidades, YNHC(=Q)NH- é *meta* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e é um composto de Fórmula (Ib):



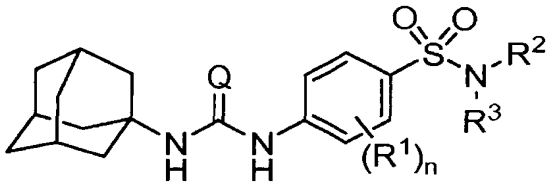
(Ib)

Em que Y, Q, n, R^1, R^2 e R^3 são conforme anteriormente definido para a Fórmula (I).

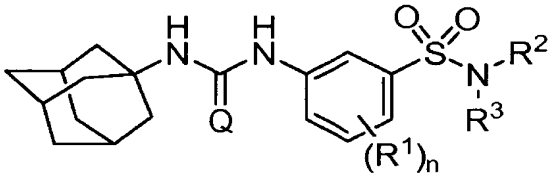
Em algumas modalidades, Y é cicloalquil C_{6-10} ou cicloalquil C_{6-10} substituído. Em alguns aspectos, Y é selecionado do grupo consistindo de


, 
, e 
.

Em algumas modalidades, Y é adamantan-1-il e é um composto de Fórmula (Ic) ou (Id):



(Ic)

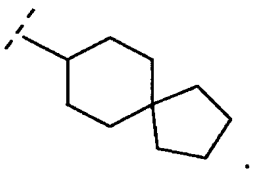


(Id)

Em que Q, n, R^1, R^2 e R^3 são conforme anteriormente definido para a Fórmula (I).

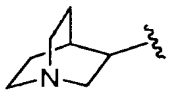
Em outras modalidades, Y é biciclo[2.2.2]octano-1-il.

Em algumas modalidades, Y é espiro[4.5]dec-8-il:



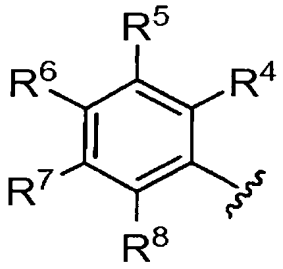
.

Em algumas modalidades, Y é heterocicloalquil C_{6-10}. Em algumas aspectos, Y é quinuclidin-1-il com a estrutura



.

Em algumas modalidades, Y é



Em que R^4, R^5, R^6, R^7 e R^8 são conforme anteriormente

definido.

Em algumas modalidades, R^4 e R^8 são hidrogênio.

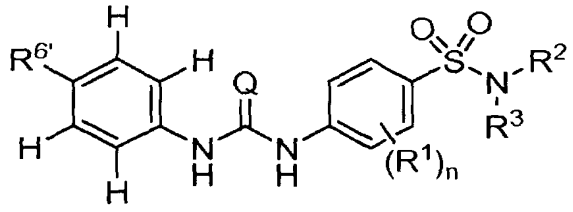
Em algumas modalidades, um de R^4 e R^8 é flúor e o outro é R^4 e R^8 é hidrogênio. Em alguns aspectos, um de R^4 e R^8 é flúor, o outro de R^4 e R^8 é hidrogênio, um de R^5, R^6 e R^7 é selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquil, haloalquil, haloalcóxi, alquiltio, haloalquiltio, ciano, alquilsulfonil e haloalquilsulfonil, e o restante de R^5, R^6 e R^7 são hidrogênios.

Em algumas modalidades, R^5, R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil, haloalquil, haloalcóxi, alquiltio, haloalquiltio, ciano, alquilsulfonil e haloalquilsulfonil. Em algum aspecto, pelo menos um de R^5, R^6 e R^7 é selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquil, haloalquil, haloalcóxi, alquiltio, haloalquiltio, ciano, alquilsulfonil e haloalquilsulfonil. Em outros aspectos, pelo menos um de R^5, R^6 e R^7 é selecionado do grupo consistindo de halogênio, trifluormetil, trifluormetóxi, alquilsulfonil e haloalquilsulfonil. Em algumas modalidades, um de R^5, R^6 e R^7 é selecionado do grupo consistindo de halogênio, trifluormetil, trifluormetóxi, alquilsulfonil e haloalquilsulfonil.

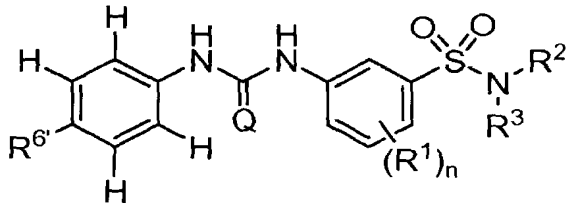
Em algumas modalidades, R^6 é selecionado do grupo consistindo de cloro, flúor e trifluormetil. Em alguns aspectos, R^4, R^5, R^7 e R^8 são hidrogênio.

Em uma modalidade, Y é 4-CF_3-fenil.

Em outras modalidades, é fornecido um composto, esteroisômero ou sal farmaceuticamente aceitável seu com Fórmula (Ie) ou (If):



(Ie)



(If)

Em que Q, n, R^1, R^2e R^3 são como anteriormente definidos para Fórmula (I) e $R^{6'}$ é selecionado do grupo consistindo de halogênio, haloalquil, haloalcóxi, alquiltio, haloalquiltio, ciano, alquilsulfonil e haloalquilsulfonil. Em alguns aspectos, $R^{6'}$ é selecionado do grupo consistindo de halogênio, trifluormetil, trifluormetóxi, alquilsulfonil e haloalquilsulfonil. Em outros aspectos, $R^{6'}$ é selecionado do grupo consistindo de cloro, flúor e trifluormetil.

Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula (I), (Ia)-(If) e (II), Q é O.

Em outras modalidades, n é 0.

Em algumas modalidades, n é 1 e R^1 é halogênio. Em alguns aspectos, R^1 é flúor.

Em algumas modalidades, R^2 é alquil ou acil. Em alguns aspectos, R^2 é alquil C_{1-6} ou acil C_{1-6}. Em outros aspectos, R^2 é metil. Em ainda outros aspectos, R^2 é $-C(O)CH_3$.

Em algumas modalidades, R^2 é alquil substituído com carbóxi. Em um aspecto, R^2 é alquil C_{1-6} substituído com carbóxi.

Em algumas modalidades, R^2 é fenil substituído com

halogênio.

Em algumas modalidades, R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos e carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo do anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil, alquil substituído, heterociclil ou carbóxi. Em um aspecto, o referido anel é opcionalmente substituído com alquil C_{1-6} ou haloalquil C_{1-6}.

Em algumas modalidades, R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil selecionado do grupo consistindo de piperidinil, piperazinil, morfolino e tiomorfolino. Em um aspecto, o referido anel é opcionalmente substituído com alquil C_{1-6} ou haloalquil C_{1-6}.

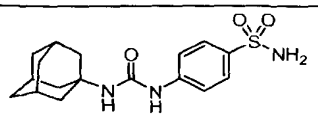
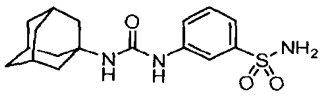
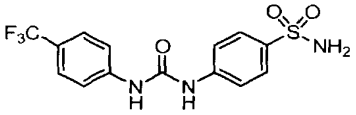
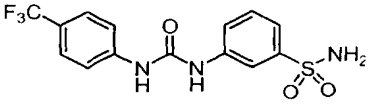
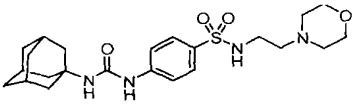
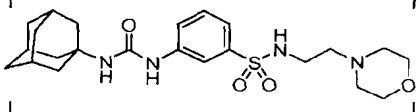
Em algumas modalidades, o anel formado por R^2 e R^3 e o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados é selecionado do grupo consistindo de morfolino, 4-(2-metoxietil)-piperazinil, 4-metilpiperazinil, 4-morfolin-4-ilpiperidinil, 4-carboxipiperidinil, 4-(2-metoxietil)-piperazinil e 4-isopropilpiperazinil.

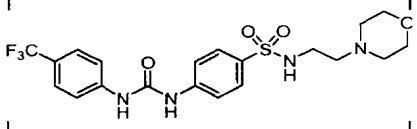
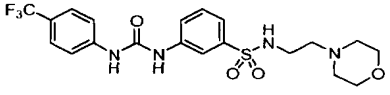
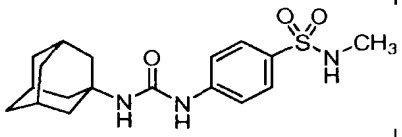
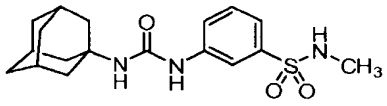
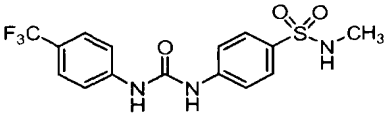
Em uma modalidade, R^3 é hidrogênio.

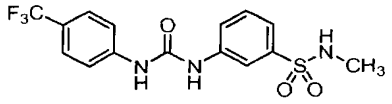
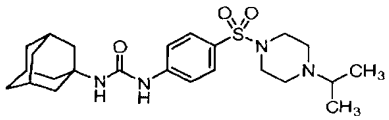
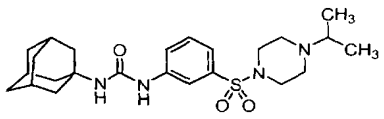
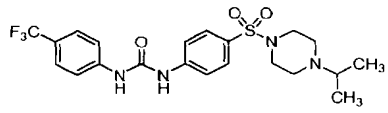
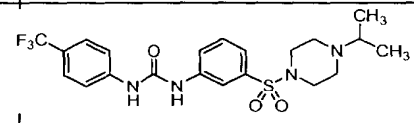
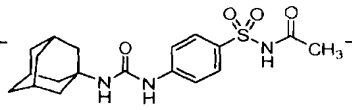
Em alguns aspectos dos compostos ou composições da presente invenção e sujeitas às condições aqui citadas, é fornecido um composto, esteroisômero ou sal farmaceuticamente aceitável seu selecionado da Tabela 1.

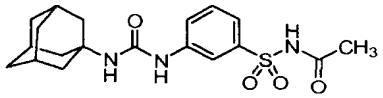
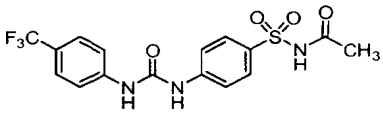
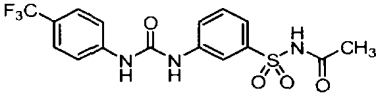
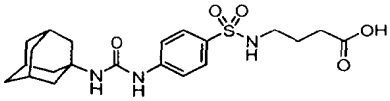
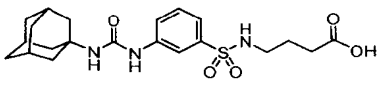
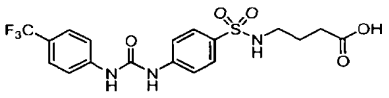
Tabela 1

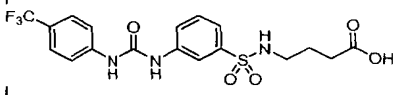
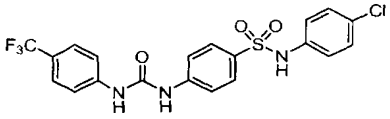
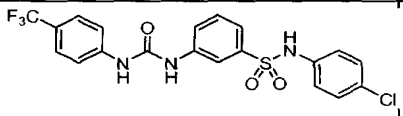
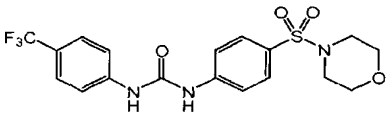
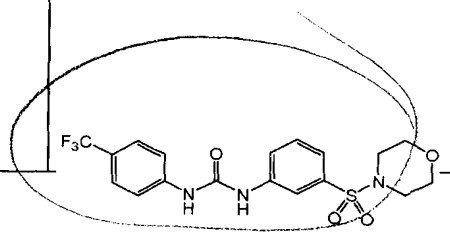
Composto	Estrutura	Nome
1		4-(3-

		adamantan-1-ilureido)-benzenossulfonamida
2		3-(3-adamantan-1-ilureido)-benzenossulfonamida
3		4-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida
4		3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida
5		4-(3-adamantan-1-ilureido)-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzenossulfonamida
6		3-(3-adamantan-1-ilureido)-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzenossulfonamid

		a
7		N-(2-morfolin-4-iletil)-4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida
8		N-(2-morfolin-4-iletil)-3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida
9		4-(3-adamantan-1-ilureido)-N-metilbenzenossulfonamida
10		3-(3-adamantan-1-ilureido)-N-metilbenzenossulfonamida
11		N-metil-4-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida

12		N-metil-3-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida
13		3-adamantan-1-il-1-[4-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-uréia
14		3-adamantan-1-il-1-[3-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-uréia
15		1-[4-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia
16		1-[3-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia
17		N-(4-(3-adamantan-1-ilureido)-

		fenilsulfonil)acetamida
18		N-(3-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonil)acetamida
19		N-(4-(3-(4-(trifluormetil)fenil)ureido)fenilsulfonil)acetamida
20		N-(3-(3-(4-(trifluormetil)fenil)ureido)fenilsulfonil)acetamida
21		Ácido 4-(4-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonamido)butanóico
22		Ácido 4-(3-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonamido)butanóico
23		Ácido 4-{4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonilam

		ino}-butírico
24		Ácido 4-{3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonilamino}-butírico
25		N-(4-clorofenil)-4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida
26		N-(4-clorofenil)-3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida
27		1-[4-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia
28		1-[3-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-

		3-(4-trifluormetilfenil)-uréia

Em uma modalidade, é fornecido um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo consistindo de:

4-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida;

4-(3-adamantan-1-ilureido)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida;

3-(3-adamantan-1-ilureido)-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzenossulfonamida;

N-(2-morfolin-4-iletil)-4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida;

N-(2-morfolin-4-iletil)-3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida; 4-(3-adamantan-1-ilureido)-N-metilbenzenossulfonamida;

3-(3-adamantan-1-ilureido)-N-metilbenzenossulfonamida;

N-metil-4-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida;

N-metil-3-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida;

3-adamantan-1-il-1-[4-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-uréia;

3-adamantan-1-il-1-[3-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-uréia;

1-[4-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia;

1-[3-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia;

N-(4-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonil)acetamida;

N-(3-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonil)acetamida;

N-(4-(3-(4-trifluormetil)fenil)ureido)fenilsulfonil)acetamida;

N-(3-(3-(4-trifluormetil)fenil)ureido)fenilsulfonil)acetamida;

ácido 4-(4-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonamido)butanóico;

ácido 4-(3-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonamido)butanóico;

ácido 4-{4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonilamino}-butírico;

ácido 4-{3-[3-(4-(trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonilamino}butírico;

N-(4-clorofenil)-4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida;

1-[4-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-uréia;

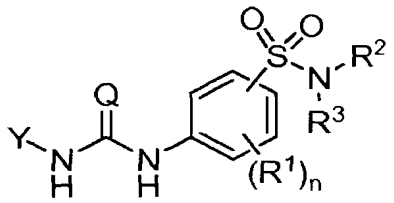
1-[3-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-uréia;

e N-(4-clorofenil)-3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida.

Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das fórmulas (I), (Ia)-(If) ou (II) para inibir a epóxido hidrolase solúvel no tratamento de uma doença mediada pela epóxido hidrolase solúvel.

Em outra modalidade, é fornecido um método para inibir a epóxido hidrolase solúvel no tratamento de uma doença mediada pela epóxido hidrolase solúvel, o referido método

compreendendo a administração a um paciente de uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (III) ou um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável:



(III)

em que:

Q é O ou S;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquil, ciano, halogênio e haloalquil;

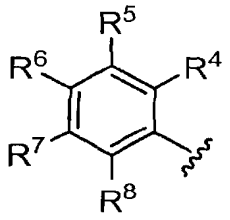
n é 0, 1, 2 ou 3;

R^2 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, acil, alquil, heteroaril, heteroaril substituído, fenil, alquil substituído com alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, éster carboxílico, heterocicloalquil ou heterocicloalquilcarbonil, e fenil substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de alquil, halo, haloalquil, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi e éster carboxílico;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil; ou R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo do anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S

e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil, alquil substituído, heterocicloalquil ou carbóxi; e

Y é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_{6-10}, cicloalquil C_{6-10} substituído, heterocicloalquil C_{6-10}, heterocicloalquil C_{6-10} substituído e



em que R^4 e R^8 são independentemente hidrogênio ou flúor; e

R^5, R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil, acil, acilóxi, éster carboxílico, acilamino, aminocarbonil, aminocarbonilamino, aminocarbonilóxi, aminossulfonilamino, (éster carboxílico)amino, aminossulfonil, (sulfonil substituído)amino, haloalquil, haloalcóxi, haloalquiltio, ciano e alquilsulfonil.

Em outras modalidades, é fornecido um método para inibir a epóxido hidrolase solúvel no tratamento de uma doença mediada pela epóxido hidrolase solúvel, o referido método compreendendo a administração a um paciente de uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (Ia)-(If) ou (II) ou um estereoisômero, ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em alguns aspectos dos métodos, o composto é qualquer um dos compostos 1-28 na Tabela 1.

Foi anteriormente demonstrado que os inibidores da epóxido hidrolase solúvel ("sEH") podem reduzir a hipertensão (ver, por exemplo, a Patente Americana No. 6.351.506). Tais inibidores podem ser úteis no controle da pressão sanguínea de pessoas com pressão sanguínea indesejavelmente elevada, incluindo aquelas que sofrem de diabetes.

Em modalidades preferidas, os compostos da invenção são administrados a um indivíduo necessitado de tratamento para hipertensão, especificamente hipertensão renal, hepática ou pulmonar; inflamação, especificamente inflamação renal, inflamação hepática, inflamação vascular e inflamação do pulmão; síndrome do estresse respiratório adulto; complicações diabéticas; doença renal em estágio terminal; síndrome de Raynaud; e artrite.

Métodos para tratar ARDS e SIRS

A síndrome do estresse respiratório adulto (ARDS) é uma doença pulmonar que tem uma taxa de mortalidade de 50% e resulta de lesões pulmonares que são causadas por uma variedade de condições encontradas em pacientes traumatizados e em vítimas de queimadura severa. Ingram, R. H. Jr., "Adult Respiratory Distress Syndrome," Harrison's Principals of Internal Medicine, 13, p. 1240, 1995. Com a possível exceção dos glicocorticóides, não há agentes terapêuticos conhecidos como sendo eficazes na prevenção ou melhoria de injúria tecidual, tal como dano microvascular, associado com inflamação aguda que ocorre durante o desenvolvimento inicial de ARDS.

ARDS, a qual é definida em parte pelo desenvolvimento de edema alveolar, representa uma manifestação clínica de

doença pulmonar resultante tanto de injúria pulmonar direta quanto indireta. Enquanto estudos anteriores foram detalharam uma variedade aparentemente não-relacionada de agentes causadores, os eventos iniciais subjacentes à patofisiologia de ARDS não são bem entendidos. ARDS foi originalmente vista como uma falência de órgão individual, porém é agora considerada como um componente da síndrome da falência de órgão multissistêmica (MOFS). A intervenção farmacológica ou prevenção da resposta inflamatória é atualmente vista como um método mais promissor de controle do processo de doença do que as técnicas de suporte ventilatório melhoradas. Ver, por exemplo, Demling, Annu. Rev. Med., 46, pp. 193-203, 1995.

Outra doença (ou grupo de doenças) envolvendo inflamação aguda é a síndrome da resposta inflamatória sistemática, ou SIRS, a qual é a designação recentemente estabelecida por um grupo de pesquisadores para descrever as condições relacionadas resultantes, por exemplo, de sepsia, pancreatite, trauma múltiplo tal como injúria ao cérebro, e injúria tecidual, tal como laceração da musculatura, cirurgia cerebral, choque hemorrágico e injúrias de órgãos imunomediadas (JAMA, 268(24):3452-3455 (1992)).

As doenças ARDS são vistas em uma variedade de pacientes com queimaduras severas ou sepsia. Sepsia, por sua vez, é um dos sintomas de SIRS. Em ARDS, existe uma reação inflamatória aguda com elevadas quantidades de neutrófilos que migram para o interstício e alvéolos. Se for este processo, haverá inflamação aumentada, edema, proliferação celular e o resultado final é a capacidade

prejudicada de extrair oxigênio. ARDS é, deste modo, uma complicação comum em uma ampla variedade de doenças e trauma. O único tratamento é o aprobativo. Existem estimadamente 150.000 casos e faixas de mortalidade de 10% a 90%.

A causa exata de ARDS não é conhecida. Entretanto, foi levantada a hipótese de que a superativação dos neutrófilos leva à liberação de ácido linoleico em altos níveis através da atividade da fosfolipase A_2. Ácido linoleico, por sua vez, é convertido em 9,10-epóxi-12-octadecenoato enzimaticamente pela citocromo P-450 epoxigenase neutrofílica e/ou um irrompimento de oxigênio ativo. Esse epóxido lipídico, ou leucotoxina, é encontrado em vários níveis na pele queimada e no soro e na lavagem bronquial de pacientes queimados. Além disso, quando injetado em ratos, camundongos, cachorros e outros mamíferos causa ARDS. O mecanismo de ação não é conhecido. Entretanto, a leucotoxina diol produzida pela ação da epóxido hidrolase solúvel aparenta ser um indutor específico da transição da permeabilidade membranar interna mitocondrial (MPT). Essa indução por leucotoxina diol, a liberação diagnóstica de citocromo c, condensação nuclear, *DNA laddering* e ativação de CPP32 levando à morte celular foram todos inibidos por ciclosporina A, a qual é diagnóstico para morte celular induzida por MPT. Ações nos níveis mitocondrial e celular foram consistentes com esse mecanismo de ação, sugerindo que os inibidores dessa invenção poderiam ser usados terapeuticamente com os compostos os quais bloqueiam MPT.

Deste modo, em uma modalidade é fornecido um método para tratar ARDS. Em outra modalidade, é fornecido um

método para tratar SIRS.

Métodos para inibir a progressão da deterioração renal (nefropatia) e redução da pressão sanguínea:

Em outro aspecto da invenção, os compostos da invenção podem reduzir os danos ao rim, e especialmente os danos de diabetes, conforme medido por albuminúria. Os compostos da invenção podem reduzir a deterioração renal (nefropatia) de diabetes mesmo em indivíduos os quais não apresentem elevada pressão sanguínea. As condições da administração terapêutica são as descritas acima.

Ácidos cis-epoxieicosatrienóicos ("EETs") podem ser usados juntamente com os compostos da invenção para reduzir adicionalmente o dano renal. EETs, os quais são epóxidos do ácido araquidônico, são conhecidos como sendo efetores da pressão sanguínea, reguladores da inflamação e moduladores da permeabilidade vascular. A hidrólise dos epóxidos por sEH diminui essa atividade. A inibição de sEH eleva o nível dos EETs, uma vez que a taxa na qual os EETs são hidrolisados em DHETs é reduzida. Sem desejar estar ligado pela teoria, acredita-se que a elevação do nível de EETs interfere com o dano para as células renais pelas alterações na microvasculatura e outros efeitos patológicos de hiperglicemia diabética. consequentemente, a elevação do nível de EET no rim é acreditada como protetora do rim da progressão de microalbuminúria para o estágio final da doença renal.

EETs são bem conhecidos na técnica. EETs úteis nos métodos da presente invenção incluem 14,15-EET, 8,9-EET e 11,12-EET, e 5,6 EETs, nessa ordem de preferência. Preferivelmente, os EETs são administrados como o éster

metílico, o qual é mais estável. AS pessoas versadas irão reconhecer que os EETs são regioisômeros, tais como 8S,9R- e 14R,15s-EET. 8,9-EET, 11,12-EET, e 14R,15S-EET, são comercialmente disponíveis, por exemplo, da Sigma-Aldrich (Nos. de catálogo E5516, E5641, e E5766, respectivamente, Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, Mo).

EETs produzidos pelo endotélio têm propriedades antiipertensivas e os EETs 11,12-EET e 14,15-EET podem ser fatores hiperpolarizadores derivados do endotélio (EDHFs). Adicionalmente, os EETs, tais como 11,12-EET, têm efeitos fibrinolíticos, ações antiinflamatórias e inibem a proliferação e migração das células do músculo liso. No contexto da presente invenção, acredita-se que essas propriedades favoráveis protejam a vasculatura e órgãos durante os estados de doença renal e cardiovascular.

A inibição da atividade sEH pode ser efetuada pelo aumento dos níveis de EETs. Isso permite que os EETs sejam usados juntamente com um ou mais inibidores sEH para reduzir a nefropatia nos métodos da invenção. Ela ainda permite que os EETs sejam usados juntamente com um ou mais inibidores sEH para reduzir hipertensão, ou inflamação, ou ambos. Deste modo, os medicamentos de EETs podem ser feitos, os quais podem ser administrados juntamente com um ou mais inibidores sEH, ou um medicamento contendo um ou mais inibidores sEH podem opcionalmente conter um ou mais EETs.

Os EETs podem ser administrados concorrentemente com o inibidor sEH, ou após a administração do inibidor sEH. É entendido que, como todos os fármacos, os inibidores têm meias vidas definidas pela taxa na qual eles são

metabolizados por ou excretados do corpo, e que o inibidor terá um período após a administração durante o qual ele estará presente em quantidades suficientes para ser eficaz. Se os EETs forem administrados após o inibidor ser administrado, será desejado que os EETs sejam administrados durante o período no qual o inibidor estará presente em quantidades para serem eficazes para atrasar a hidrólise dos EETs. Tipicamente, o EET ou EETs serão administrados dentro de 48 horas de administração de um inibidor sEH. Preferivelmente, o EET ou EETs serão administrados dentro de 24 horas do inibidor, e ainda mais preferivelmente dentro de 12 horas. Ao aumentar a ordem de desejabilidade, o EET ou EETs são administrados dentro de 10, 8, 6, 4, 2 horas, 1 hora ou meia hora após a administração do inibidor. Mais preferivelmente, o EET ou EETs são administrados concorrentemente com o inibidor.

Em modalidades preferidas, os EETs, o composto da invenção ou ambos são fornecidos em um material que permite que estes sejam liberados no decorrer do tempo para proporcionar uma duração mais longa de ação. Revestimentos de liberação lenta são bem conhecidos na técnica farmacêutica; a escolha do revestimento de liberação lenta particular não é crítica para a prática da presente invenção.

EETs são sujeitos à degradação sob condições ácidas. Deste modo, se os EETs tiverem que ser administrados oralmente, será desejável que eles sejam protegidos da degradação no estômago. Convenientemente, EETs para administração oral podem ser revestidos para permitir que eles passem pelo ambiente ácido do estômago para o ambiente

básico dos intestinos. Tais revestimentos são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, aspirina revestida com os chamados "revestimentos entéricos" é amplamente disponível comercialmente. Tais revestimentos entéricos podem ser usados para proteger EETs durante a passagem pelo estômago. Um revestimento exemplar é estabelecido nos Exemplos.

Enquanto os efeitos antiipertensivos dos EETs foram reconhecidos, EETs não foram administrados para tratar hipertensão porque se pensou que o sEH endógeno poderia hidrolisar os EETs muito rapidamente para que eles tivessem qualquer efeito útil. Surpreendentemente, foi descoberto durante o curso dos estudos subjacentes à presente invenção que inibidores exogenamente administrados de sEH foram bem sucedidos na inibição de sEH, suficientemente de modo que os níveis de EETs poderiam ser ainda mais elevados pela administração dos EETs exógenos. Essas descobertas são subjacentes à co-administração dos inibidores sEH e dos EETs descritos acima em relação à inibição do desenvolvimento e progressão da nefropatia. Esta é uma importante melhoria no aumento do tratamento. Enquanto espera-se que os níveis de EETs endógenos aumentem com a inibição da atividade sEH causada pela ação do inibidor sEH, e consequentemente resultando em pelo menos alguma melhoria nos sintomas ou patologia, isto pode não ser suficiente em todos os casos para inibir a progressão do dano renal completamente ou até a extensão tencionada. Isto é particularmente verdadeiro onde as doenças ou outros fatores reduziram as concentrações endógenas de EETs abaixo daquelas normalmente presentes em indivíduos saudáveis. A

administração de EETs exógenos juntamente com um inibidor sEH é, consequentemente, esperada como sendo benéfica e para aumentar os efeitos do inibidor sEH na redução da progressão da nefropatia diabética.

A presente invenção pode ser usada em relação a qualquer e todas as formas de diabetes até a extensão na qual elas estão associadas com o dano progressivo para o rim ou função renal. A hiperglicemia crônica da diabetes está associada com danos de longa duração, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente com os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. As complicações de longa duração da diabetes incluem retinopatia com perda potencial de visão; nefropatia levando à falência renal; neuropatia periférica com risco de úlceras no pé, amputação e juntas de Charcot.

Além disso, as pessoas com síndrome metabólica estão em um alto risco de progressão para a diabetes tipo 2, e consequentemente em um risco maior do que a média para a nefropatia diabética. É, consequentemente, desejável monitorar tais indivíduos para microalbuminúria, e para administrar um inibidor de sEH e, opcionalmente, um ou mais EETs, como uma intervenção para reduzir o desenvolvimento da nefropatia. O clínico pode aguardar até a microalbuminúria ser observada antes do início da intervenção. Uma vez que uma pessoa pode ser diagnosticada com a síndrome metabólica sem ter uma pressão sanguínea de 130/85 ou superior, tanto pessoas com pressão sanguínea de 130/85 ou superior quanto pessoas com pressão sanguínea abaixo de 130/85 podem se beneficiar da administração de inibidores sEH e, opcionalmente, de um ou mais EETs, para

reduzir a progressão de danos para os seus rins. Em algumas modalidades preferidas, a pessoa tem uma síndrome metabólica e pressão sanguínea abaixo de 130/85.

Dislipidemia ou distúrbios do metabolismo lipídico é outro fator de risco para doenças cardíacas. Tais distúrbios incluem um nível elevado de colesterol LDL, um nível reduzido de colesterol HDL e um nível aumentado de triglicerídeos. Um nível aumentado de colesterol do soro, e especialmente de colesterol LDL, está associado com um risco aumentado de doença cardíaca. Os rins também são governados por tais níveis altos. Acredita-se que níveis altos de triglicerídeos estejam associados com danos renais. Particularmente, níveis de colesterol maiores do que 200 mg/dL, e especialmente níveis superiores a 225 mg/dL poderiam sugerir que inibidores de sEH e, opcionalmente, EETs, deveriam ser administrados. Semelhantemente, os níveis de triglicerídeos de mais de 215 mg/dL, e especialmente de 250 mg/dL, ou maiores, poderiam indicar que a administração dos inibidores de sEH, e opcionalmente de EETs poderia ser desejável. A administração dos compostos da presente invenção com ou sem os EETs pode reduzir a necessidade de administrar medicamentos de estatina (inibidores da HMG-COA redutase) aos pacientes, ou reduzir a quantidade das estatinas necessárias. Em algumas modalidades, candidatos para os métodos, usos e composições da invenção têm níveis de triglicerídeos maiores do que 215 mg/dL e pressão sanguínea abaixo de 130/85. Em algumas modalidades, os candidatos têm níveis de triglicerídeos maiores do que 250 mg/dL e pressão sanguínea abaixo de 130/85. Em algumas modalidades, os

candidatos para os métodos, usos e composições da invenção têm níveis de colesterol superiores a 200 mg/dL, e pressão sanguínea abaixo de 130/85. Em algumas modalidades, os candidatos têm níveis de colesterol maiores do que 225 mg/dL e pressão sanguínea abaixo de 130/85.

Métodos de Inibição da Proliferação das Células do Músculo Liso Vascular:

Em outras modalidades, os compostos de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II) ou (III) inibem a proliferação das células do músculo liso vascular (VSM) sem significativa toxicidade celular (por exemplo, específica para as células VSM). Devido ao fato da proliferação de células VSM ser um processo integral na patofisiologia da aterosclerose, esses compostos são adequados para reduzir ou inibir aterosclerose. Esses compostos são úteis para indivíduos com risco de aterosclerose, tais como indivíduos os quais têm diabetes e aqueles os quais tiveram um ataque cardíaco ou um resultado de teste mostrando uma circulação sanguínea reduzida para o coração. As condições de administração terapêutica são conforme descritas acima.

Os métodos da invenção são particularmente úteis para pacientes os quais tenham tido intervenção percutânea, tal como angioplastia para reabrir uma artéria estreitada, para reduzir ou tornar mais lento o estreitamento da passagem reaberta por restenose. Em algumas modalidades preferidas, a artéria é uma artéria coronária. Os compostos da invenção podem ser colocados em endopróteses expansíveis nos revestimentos poliméricos para fornecer uma liberação localizada controlada para reduzir a restenose. As composições poliméricas para dispositivos médicos

implantáveis, tais como endopróteses expansíveis, e métodos para embeber agentes no polímero para liberação controlada, são conhecidos na técnica e ensinados, por exemplo, nas Patentes Americanas Nos. 6.335.029; 6.322.847; 6.299.604; 6.290.722; 6.287.285; e 5.637.113. Em modalidades preferidas, o revestimento libera o inibidor por um período de tempo, preferivelmente por um período de dias, semanas ou meses. O polímero particular ou outro revestimento escolhido não é uma parte crítica da presente invenção.

Os métodos da invenção são úteis para tornar mais lento ou inibir a estenose ou restenose de enxertos vasculares naturais e sintéticos. Conforme notado acima juntamente com as endopróteses expansíveis, desejavelmente, o enxerto vascular sintético compreende um material o qual libera um composto da invenção no decorrer do tempo para tornar mais lento ou inibir a proliferação de VSM e a consequente estenose do enxerto. Enxertos de hemodiálise são uma modalidade particularmente preferida.

Além desses usos, os métodos da invenção podem ser usados para tornar mais lento ou para inibir a estenose ou restenose dos vasos sanguíneos de pessoas as quais tenham tido um ataque cardíaco, ou cujos resultados de teste indicam que elas estão em risco de um ataque cardíaco.

A remoção de um coágulo, tal como por angioplastia ou tratamento com ativador de plasminogênio tecidual (tPA) também pode levar à injúria por reperfusão, na qual o reforneciento de sangue e oxigênio para células hipóxicas causa o dano oxidativo e desencadeia eventos inflamatórios. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para a administração dos compostos e composições da invenção para

tratar injúria por reperfusão. Em algumas tais modalidades, os compostos e composições são administrados antes de ou após a angioplastia ou administração de tPA.

Em um grupo de modalidades preferidas, os compostos da invenção são administrados para reduzir a proliferação de células VSM em pessoas as quais não tenham hipertensão. Em outro grupo de modalidades, os compostos da invenção são usados para reduzir a proliferação de células VSM em pessoas as quais estão sendo tratadas para hipertensão, porém com um agente que não seja um inibidor sEH.

Os compostos da invenção podem ser usados para interferir com a proliferação das células, as quais exibem regulação do ciclo celular inapropriada. Em um importante grupo de modalidades, as células são células cancerígenas. A proliferação de tais células pode ser mais vagarosa ou inibida pelo contato das células com um composto da invenção. A determinação se um composto particular da invenção pode tornar mais lenta ou inibir a proliferação das células e qualquer tipo particular de câncer pode ser determinada usando ensaios rotineiros na técnica.

Além do uso dos compostos da invenção, os níveis de EETs podem ser elevados pela adição de EETs. AS células VSM em contato tanto com EET como com um composto da invenção exibiram uma proliferação mais lenta do que as células expostas ou ao EET sozinho ou ao composto da invenção sozinho. Concordantemente, caso desejado, a redução da velocidade ou inibição das células VSM de um composto da invenção pode ser intensificada pela adição de um EET juntamente com um composto da invenção. No caso de endopróteses expansíveis ou de enxertos vasculares, por

exemplo, isso pode ser convenientemente realizado embebendo o EET em um revestimento juntamente com um composto da invenção, de forma que ambos sejam liberados uma vez que a endoprótese expansível ou enxerto esteja na posição.

Métodos de Inibição da Progressão da Doença Pulmonar Obstrutiva, Doença Pulmonar Intersticial ou Asma:

Doença pulmonar obstrutiva crônica, ou DPOC, engloba duas condições, enfisema e bronquite crônica, as quais se referem ao dano causado ao pulmão pela poluição atmosférica, exposição crônica a substâncias químicas e fumaça de tabaco. Enfisema como uma doença se refere aos danos aos alvéolos pulmonares, o que resulta na perda de separação entre os alvéolos e uma conseqüente redução na área superficial global para troca de gás. Bronquite crônica se refere á irritação dos bronquíolos, resultando em uma produção excessiva de mucina, e o conseqüente bloqueio pela mucina das vias aéreas que levam aos alvéolos. Enquanto pessoas com enfisema não necessariamente têm bronquite crônica ou vice-versa, é comum para as pessoas com uma das condições também ter a outra, assim como outros distúrbios pulmonares.

Alguns dos danos pulmonares devido à DPOC, enfisema, bronquite crônica e outros distúrbios pulmonares obstrutivos podem ser inibidos ou revertidos pela administração de inibidores da enzima conhecida como epóxido hidrolase solúvel, ou "sEH". Os efeitos dos inibidores sEH podem ser intensificados também pela administração de EETs. O efeito é pelo menos aditivo em relação à administração dos dois agentes separadamente, e pode de fato ser sinergístico.

Os estudos aqui reportados mostram que os EETs podem ser usados juntamente com os inibidores sEH para reduzir os danos aos pulmões pela fumaça do tabaco ou, por extensão, por irritantes ocupacionais ou ambientais. Essas descobertas indicam que a co-administração dos inibidores sEH e dos EETs pode ser usada para inibir ou tornar o desenvolvimento ou progressão da DPOC, enfisema, bronquite crônica ou outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas mais lento, as quais causam irritação aos pulmões.

Os modelos animais da DPOC e humanos com DPOC têm níveis elevados de linfócitos e neutrófilos imunomodulatórios. Neutrófilos liberam agentes que causam dano tecidual e, se não forem regulados, apresentam um efeito destrutivo com o passar do tempo. Sem desejar estar ligado à teoria, acredita-se que a redução dos níveis neutrofílicos reduz o dano tecidual, contribuindo para as doenças pulmonares obstrutivas tais como DPOC, enfisema e bronquite crônica. A administração dos inibidores sEH a ratos em um modelo animal de DPOC resultou na redução da quantidade de neutrófilos encontrados nos pulmões. A administração de EETs aos inibidores de sEH também reduziu os níveis neutrofílicos. A redução nos níveis neutrofílicos na presença do inibidor sEH e EETs foi maior do que na presença somente do inibidor sEH.

Enquanto se espera que os níveis dos EETs endógenos sejam elevados com a inibição da atividade sEH causada pela ação do inibidor sEH, e consequentemente resulte em pelo menos alguma melhoria dos sintomas ou patologia, isto pode não ser suficiente em todos os casos, para inibir a progressão da DPOC ou outras doenças pulmonares. Isto é

particularmente verdadeiro onde as doenças ou outros fatores reduziram as concentrações endógenas de EETs abaixo daquelas normalmente presentes em indivíduos saudáveis. Espera-se, consequentemente, que a administração de EETs endógenos juntamente com um inibidor da sEH aumente os efeitos do inibidor sEH na inibição ou redução da progressão da DPOC ou outras doenças pulmonares.

Além da inibição ou redução da progressão das condições das vias aéreas obstrutivas crônicas, a invenção também fornece novas formas de redução da severidade ou progressão das doenças das vias aéreas restritivas crônicas. Uma vez que as doenças das vias aéreas obstrutivas tendem a resultar da destruição do parênquima pulmonar, e especialmente dos alvéolos, as doenças restritivas tendem a surgir da deposição do excesso de colágeno no parênquima. Essas doenças restritivas são comumente referidas como "doenças pulmonares intersticiais", ou "ILDs", e incluem condições tais como a fibrose pulmonar idiopática. Os métodos, composições e usos da invenção são úteis para reduzir a severidade ou progressão das ILDs, tal como fibrose pulmonar idiopática. Os macrófagos desempenham um papel significativo na estimulação das células intersticiais, particularmente de fibroblastos, para a deposição de colágeno. Sem desejar estar ligado pela teoria, acredita-se que os neutrófilos estejam envolvidos na ativação dos macrófagos, e que a redução dos níveis de neutrófilos encontrados nos estudos aqui reportados demonstra que os métodos e usos da invenção também serão aplicáveis na redução da severidade e progressão das ILDs.

Em algumas modalidades preferidas, a ILD é fibrose pulmonar idiopática. Em outras modalidades preferidas, a ILD é uma associada com uma exposição ocupacional ou ambiental. Exemplos de tais ILDs são asbestose, silicose, pneumoconiose dos carvoeiros e beriliose. Além disso, acredita-se que a exposição ocupacional a qualquer um de uma variedade de pós inorgânicos e pós orgânicos esteja associada com hipersecreção de muco e doenças respiratórias, incluindo pó de cimento, emissões de forno de coque, mica, pós de rochas, pó de algodão e pó de grãos (para uma lista mais completa de pós ocupacionais associados com essas condições, ver Tabela 254-1 de Speizer, "Environmental Lung Diseases," Harrison's Principles of Internal Medicine, infra, at pp. 1429-1436). Em outras modalidades, a ILD é sarcoidose dos pulmões. ILDs também podem resultar da radiação no tratamento médico, particularmente para câncer de mama, e do tecido conectivo ou doenças de colágeno tais como artrite reumatóide e esclerose sistêmica. Acredita-se que os métodos, usos e composições da invenção possam ser úteis em cada uma dessas doenças pulmonares intersticiais.

Em outro grupo de modalidades, a invenção é usada para reduzir a severidade ou progressão da asma. Asma tipicamente resulta na hipersecreção de mucina, resultando na obstrução das vias aéreas parcial. Adicionalmente, a irritação das vias aéreas resulta na liberação dos mediadores, o que resulta na obstrução das vias aéreas. Uma vez que os linfócitos e outras células imunomodulatórias recrutadas pelo pulmão na asma podem diferir daquelas recrutadas como resultado da DPOC ou de uma ILD, espera-se

que a invenção reduza o influxo das células imunomodulatórias, tais como neutrófilos e eosinófilos, e melhore a extensão da obstrução. Deste modo, espera-se que a administração dos inibidores sEH, e a administração dos inibidores sEH juntamente com EETs seja útil na redução da obstrução das vias aéreas devido à asma.

Em cada uma dessas doenças e condições, acredita-se que pelo menos parte dos danos aos pulmões seja devido aos agentes liberados por neutrófilos, os quais se infiltram nos pulmões. A presença dos neutrófilos nas vias aéreas é, desta forma, indicativa da continuação dos danos a partir da doença ou condição, enquanto que uma redução na quantidade de neutrófilos é indicativa do dano reduzido ou progressão da doença. Desta forma, uma redução na quantidade de neutrófilos nas vias aéreas na presença de um agente é um marcador de que o agente está reduzindo os danos devido à doença ou condição, e que está tornando mais lento o desenvolvimento adicional da doença ou condição. A quantidade de neutrófilos presente nos pulmões pode ser determinada, por exemplo, por lavagem broncoalveolar.

Métodos Profiláticos e Terapêuticos para reduzir o Dano da Apoplexia:

Inibidores da epóxido hidrolase solúvel ("sEH") e EETs administrados juntamente com os inibidores de sEH demonstraram reduzir o dano cerebral das apoplexias. Baseando-se nesses resultados, nós esperamos que os inibidores de sEH tomados antes de uma apoplexia isquêmica reduzam a área do dano cerebral e que provavelmente reduzam o consequente grau de dano. A área reduzida do dano também deve estar associada com uma recuperação mais rápida dos

efeitos da apoplexia.

Enquanto as patofisiologias de diferentes subtipos de apoplexia diferem, todas elas podem causar danos cerebrais. Apoplexia hemorrágica difere da apoplexia isquêmica pelo fato de que o dano é em grande parte devido à compressão tecidual, uma vez que o sangue se acumula no espaço confinado na cabeça depois da ruptura de vasos sanguíneos, enquanto que na apoplexia isquêmica, o dano é em grande parte devido à perda de fornecimento de oxigênio aos tecidos à jusante do bloqueio de um vaso sanguíneo por um coágulo. Apoplexias isquêmicas são divididas em apoplexias trombóticas, nas quais um coágulo bloqueia um vaso sanguíneo no cérebro, e apoplexias embólicas, nas quais um coágulo formado em qualquer lugar no corpo é carregado pela corrente sanguínea e bloqueia um vaso ali. Tanto na apoplexia hemorrágica quanto na apoplexia isquêmica, o dano é devido à morte das células cerebrais. Baseando-se nos resultados observados em nossos estudos, nós poderíamos esperar pelo menos alguma redução no dano cerebral em todos os tipos de apoplexia e em todos os subtipos.

Uma variedade de fatores estão associados com um risco aumentado de apoplexia. Dados os resultados dos estudos subjacentes á presente invenção, os inibidores sEH administrados às pessoas com qualquer uma das seguintes condições ou fatores de risco: elevada pressão sanguínea, uso de tabaco, diabetes, doença da artéria carótida, doença arterial periférica, fibrilação atrial, ataques isquêmicos transientes (TIAs), distúrbios sanguíneos, tais como contagens de hemácias elevadas e doença de célula falciforme, colesterol elevado no sangue, obesidade, uso de

álcool de mais de um drinque por dia para mulheres ou dois drinques por dia para o homem, uso de cocaína, um histórico familiar de apoplexia, uma apoplexia ou ataque cardíaco anterior, ou envelhecimento irão reduzir a área cerebral danificada por uma apoplexia. Em relação ao envelhecimento, o risco de apoplexia aumenta a cada 10 anos. Deste modo, conforme um indivíduo alcança 60, 70 ou 80, a administração de inibidores de sEH tem um benefício potencial crescentemente maior. Conforme notado na próxima seção, a administração de EETs juntamente com um ou mais inibidores sEH pode ser benéfica na redução adicional do dano cerebral.

Em alguns usos e métodos preferidos, os inibidores sEH e, opcionalmente, EETs, são administrados às pessoas que fazem uso de tabaco, têm doença arterial da carótida, têm doença arterial periférica, têm fibrilação atrial, tiveram um ou mais ataques isquêmicos transientes (TIAs), têm um distúrbio sanguíneo tal como uma elevada contagem de hemácias ou doença da célula falciforme, têm colesterol elevado no sangue, são obesas, usam álcool em excesso de um drinque por dia se for uma mulher ou de dois drinques por dia se for um homem, usam cocaína, têm um histórico familiar de apoplexia, tiveram uma apoplexia ou ataque cardíaco, e não têm pressão sanguínea elevada ou diabetes, ou que possuem 60, 70 ou 80 anos de idade ou mais e não têm hipertensão ou diabetes.

Agentes dissolvedores de colágeno, tal como o ativador de plasminogênio tecidual (tPA), foram demonstrados como redutores da extensão dos danos a partir de apoplexias isquêmicas caso administrados nas horas seguintes após uma

apoplexia. Por exemplo, tPA é aprovado pelo FDA para uso nas primeiras três horas depois de uma apoplexia. Deste modo, pelo menos parte do dano cerebral a partir de uma apoplexia não é instantâneo, mas antes ocorre em um período de tempo ou depois de um período de tempo ter passado após a apoplexia. É contemplado que a administração dos inibidores sEH, opcionalmente com EETs, também pode reduzir o dano cerebral se administrados dentro de 6 horas depois de ocorrida a apoplexia, mais preferivelmente dentro de 5, 4, 3 ou 2 horas depois de ter ocorrido a apoplexia, com cada intervalo mais curto sucessivo sendo mais preferível. Ainda mais preferivelmente, o inibidor ou inibidores são administrados 2 horas ou menos ou mesmo em 1 hora ou menos depois da apoplexia, para maximizar a redução no dano cerebral. Pessoas versadas na técnica estarão advertidas sobre como fazer o diagnóstico se um paciente teve ou não uma apoplexia. Tais determinações são tipicamente feitas nas salas de emergência dos hospitais, seguindo protocolos de diagnóstico diferenciais padrões e procedimentos de visualização.

Em alguns usos e métodos preferidos, os inibidores sEH, e opcionalmente EETs são administrados às pessoas que apresentaram uma apoplexia nas últimas 6 horas que: fazem uso de tabaco, têm doença arterial da carótida, têm doença arterial periférica, têm fibrilação atrial, tiveram um ou mais ataques isquêmicos transientes (TIAs), têm um distúrbio sanguíneo tal como uma elevada contagem de hemácias ou doença da célula falciforme, têm colesterol elevado no sangue, são obesas, usam álcool em excesso de um drinque por dia se for uma mulher ou de dois drinques por

dia se for um homem, usam cocaína, têm um histórico familiar de apoplexia, tiveram uma apoplexia ou ataque cardíaco anterior e não têm pressão sanguínea elevada ou diabetes, ou que possuem 60, 70 ou 80 anos de idade ou mais e não têm hipertensão ou diabetes.

Terapia de combinação

Conforme notado acima, os compostos da presente invenção irão, em alguns casos, ser usados juntamente com outros agentes terapêuticos para causar um efeito desejado. A seleção de agentes adicionais irá, em grande parte, depender da terapia alvo desejada (ver, por exemplo, Turner, N. et al. Prog. Drug Res. (1998) 51: 33-94; Haffner, S. Diabetes Care (1998) 21: 160-178; e DeFronzo, R. et al. (eds), Diabetes Reviews (1997) Vol. 5 No. 4). Uma variedade de estudos investigou os benefícios das terapias de combinação com agentes orais (ver, por exemplo, Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999) 84: 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care (1998) 21: 87-92; Bardin, C. W.,(ed), Current Therapy In Endocrinology And Metabolism, 6ª edição (Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. et al, Ann. Intern. Med. (1994) 121: 928-935; Coniff, R. et al., Clin. Ther. (1997) 19: 16-26; Coniff, R. et al., Am. J. Med. (1995) 98: 443-451; e Iwamoto, Y. et al., Diabet. Med. (1996) 13 365-370; Kwiterovich, P. Am. J. Cardiol (1998) 82(12A): 3U-17U). A terapia de combinação inclui a administração de uma única formulação de dosagem farmacêutica individual a qual contém um composto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II) ou (III) e um ou mais agentes ativos adicionais, assim como a administração do composto e

de cada agente ativo em sua própria formulação de dosagem farmacêutica separada. Por exemplo, um composto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II) ou (III) e um ou mais bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da enzima conversora de angiontensina, bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, agentes de atuação central, inibidores da vasopeptidase, inibidores da renina, agonistas do receptor da endotelina, AGE (produtos finais da glicação avançada), rompedores de reticulação, inibidores da sódio/potássio ATPase, agonistas do receptor de endotelina, antagonistas do receptor de endotelina, vacina angiotensina e semelhantes; podem ser administrados ao indivíduo humano juntamente em uma composição de dosagem oral única, tal como um comprimido ou cápsula, ou cada agente pode ser administrado em formulações de dosagem oral separadas. Onde formulações de dosagem separadas são usadas, o composto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II) ou (III) e um ou mais agentes ativos adicionais podem ser administrados essencialmente ao mesmo tempo (isto é, concorrentemente), ou em tempos separadamente coordenados (isto é, sequencialmente). Terapia de combinação é entendida como incluindo todos esses regimes.

Administração e composição farmacêutica

Em geral, os compostos dessa invenção serão administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz através dos modos aceitos de administração para os agentes que servem a utilidades semelhantes. A quantidade efetiva do composto dessa invenção, isto é, o ingrediente ativo, irá depender de vários fatores, tais como da severidade da

doença a ser tratada, da idade e saúde relativa do indivíduo, da potência do composto usado, da via e forma de administração e de outros fatores. O fármaco pode ser administrado mais de uma vez por dia, preferivelmente uma ou duas vezes por dia. Todos esses fatores estão dentro das habilidades do médico encarregado.

Quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos podem variar de aproximadamente 0,05 até 50 mg por quilograma de peso corporal do receptor por dia; preferivelmente de cerca de 0,1 a 25 mg/Kg/dia, mais preferivelmente de cerca de 0,5 a 10 mg/Kg/dia. Deste modo, para a administração a uma pessoa de 70 Kg, a faixa de dosagem poderia ser mais preferivelmente de cerca de 35 a 70 mg por dia.

Em geral, os compostos dessa invenção serão administrados como composições farmacêuticas através de uma das seguintes vias: oral, sistêmica (por exemplo, transdérmica, intranasal ou por supositório), parenteral (por exemplo, intramuscular, intravenosa ou subcutânea), ou administração intratecal. A forma preferida de administração é a oral, usando um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflição. Composições podem assumir a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, semi-sólidos, pós, formulações de liberação sustentada, soluções, suspensões, elixires, aerossóis ou quaisquer outras composições apropriadas. Outra forma preferida para administrar os compostos dessa invenção é por inalação. Este é um método efetivo para distribuir um agente terapêutico diretamente no trato respiratório (ver Patente Americana 5.607.915).

A escolha da formulação depende de vários fatores, tais como o modo de administração de fármaco e a biodisponibilidade da substância do fármaco. Para distribuição via inalação, o composto pode ser formulado como uma solução líquida, suspensões, propelentes de aerossol ou pó seco e carregado em um dispensador adequado para administração. Existem vários tipos de dispositivos de inalação farmacêutica-inaladores nebulizadores, inaladores de dose medida (MDI) e inaladores de pó seco (DPI). Dispositivos nebulizadores produzem uma corrente de ar em alta velocidade que faz com que os agentes terapêuticos (os quais são formulados em uma forma líquida) sejam pulverizados como uma névoa que é carregada para dentro do trato respiratório do paciente. MDIs são tipicamente formulações embaladas com um gás comprimido. No acionamento, o dispositivo descarrega uma quantidade medida de agente terapêutico por gás comprimido, fornecendo dessa forma um método confiável para administrar uma quantidade definida de agente. DPI dispensa agentes terapêuticos na forma de um pó de fluxo livre que pode ser disperso no ar-corrente inspiratória do paciente durante a respiração pelo dispositivo. Para obter um pó de fluxo livre, o agente terapêutico é formulado com um excipiente, tal como lactose. Uma quantidade medida do agente terapêutico é armazenada em uma forma de cápsula e é dispensada com cada acionamento.

Recentemente, formulações farmacêuticas foram desenvolvidas especialmente para fármacos que apresentam uma fraca biodisponibilidade baseando-se no princípio de que a biodisponibilidade pode ser aumentada através do

aumento da área superficial, isto é, redução do tamanho de partícula. Por exemplo, a Patente Americana No. 4.107.288 descreve uma formulação farmacêutica com partículas na faixa de tamanho de 10 a 1.000 nm, na qual o material ativo é suportado em uma matriz reticulada de macromoléculas. A Patente Americana No. 5.145.684 descreve a produção de uma formulação farmacêutica na qual a substância farmacológica é pulverizada em nanopartículas (tamanho de partícula médio de 400 nm) na presença de um modificador de superfície e, a seguir, dispersada em um meio líquido para produzir uma formulação farmacêutica que exibe notoriamente uma alta biodisponibilidade.

As composições são compreendidas, em geral, de um composto da invenção juntamente com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Excipientes aceitáveis são não-tóxicos, auxiliam na administração e não afetam adversamente os benefícios terapêuticos do composto. Tal excipiente pode ser qualquer sólido, líquido, semi-sólido ou, no caso de uma composição de aerossol, excipiente gasoso que é geralmente disponível para uma pessoa versada na técnica.

Excipientes farmacêuticos sólidos incluem amido, celulose, talco, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de magnésio, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, cloreto de sódio, leite desnatado seco e semelhantes. Excipientes líquidos e semi-sólidos podem ser selecionados de glicerol, propilenoglicol, água, etanol e vários óleos, incluindo aqueles de origem de petróleo, animal, vegetal, ou sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja,

óleo mineral, óleo de sésamo, etc. Veículos líquidos preferidos, particularmente para soluções injetáveis, incluem água, salina, dextrose aquosa e glicóis.

Gases comprimidos podem ser usados para dispersar um composto dessa invenção na forma de aerossol. Gases inertes adequados para esse propósito são nitrogênio, dióxido de carbono, etc. Outros excipientes farmacêuticos adequados e suas formulações estão descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª ed., 1990).

A quantidade de composto em uma formulação pode variar dentro de toda a faixa empregada pelas pessoas versadas na técnica. Tipicamente, a formulação irá conter, em uma base de porcentagem em peso (% em peso), de cerca de 0,01 a 99,99% em peso do composto com base na formulação total, com o balanço sendo um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Preferivelmente, o composto está presente em um nível de cerca de 1 a 80% em peso. Formulações farmacêuticas representativas contendo um composto de fórmula (I), (Ia)-(If), (II), ou (III) estão descritas abaixo.

Métodos Sintéticos Gerais

Os compostos dessa invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis, usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será percebido que onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas reacionais, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões, etc.) são dados, outras condições de processo podem também ser usadas, a não ser que seja estabelecido de outra forma.

Condições reacionais ótimas podem variar com os reagentes particulares ou solventes usados, porém tais condições podem ser determinadas por uma pessoa versada na técnica através de procedimentos de otimização de rotina.

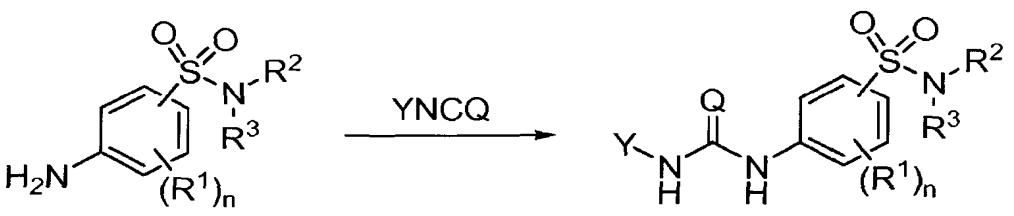
Adicionalmente, conforme será evidente para as pessoas versadas na técnica, grupos protetores convencionais podem ser necessários para prevenir que certos grupos funcionais sobram reações indesejadas. Grupos protetores adequados para vários grupos funcionais, assim como condições adequadas para proteger e desproteger grupos funcionais particulares, são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, vários grupos protetores estão descritos em T. W. Greene e G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, Wiley, New York, 1999, e nas referências ali citadas.

Além disso, os compostos dessa invenção podem conter um ou mais centros quirais. Concordantemente, caso desejado, tais compostos podem ser preparados ou isolados como estereoisômeros puros, isto é, como enantiômeros ou diastereoisômeros individuais, ou como misturas enriquecidas com estereoisômeros. Todos os tais estereoisômeros (e misturas enriquecidas) estão incluídos no escopo dessa invenção, a não ser que seja indicado de outra forma. Estereoisômeros puros (ou misturas enriquecidas) podem ser preparadas usando, por exemplo, materiais de partida oticamente ativos ou reagentes estereosseletivos bem conhecidos na técnica. Alternativamente, misturas racêmicas dos tais compostos podem ser separadas usando, por exemplo, cromatografia em coluna quiral, agentes separadores quirais e semelhantes.

Os materiais de partida para as seguintes reações são geralmente compostos conhecidos ou podem ser preparados a partir de procedimentos conhecidos ou suas modificações óbvias. Por exemplo, muitos dos materiais de partida são disponibilizados a partir de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA), Bachem (Torrance, Califórnia, EUA), Emka-Chemce ou Sigma (St. Louis, Missouri, EUA). Outros podem ser preparados por procedimentos ou modificações óbvias suas, descritas em textos de referência padronizados tais como Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 e Suplemento (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's *Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4ª Edição), e Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

Os vários materiais de partida, intermediários e compostos da invenção podem ser isolados e purificados onde apropriado usando técnicas convencionais tais como precipitação, filtração, cristalização, evaporação, destilação e cromatografia. A caracterização desses compostos pode ser efetuada usando métodos convencionais tais como por ponto de fusão, espectro de massa, ressonância magnética nuclear e várias outras análises espectroscópicas.

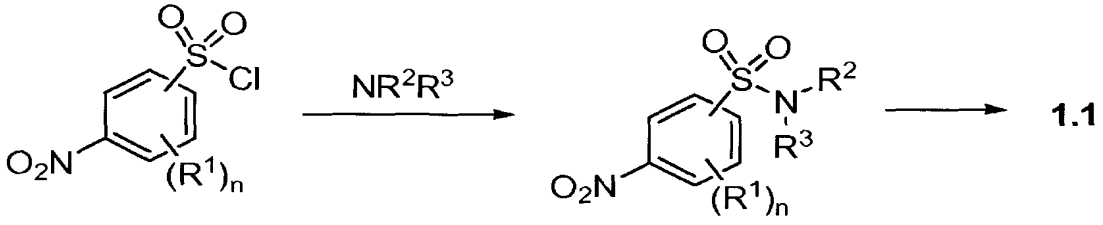
Esquema 1



1.1

Uma síntese dos compostos da invenção está mostrada no Esquema 1, onde R^1, R^2, R^3, Y, Q e n são conforme anteriormente definido. A amina **1.1** é tratada com o isocianato apropriado ou tioisocianato Y-N=C=Q para formar a uréia ou tiouréia correspondente. Tipicamente, a formação de uréia é efetuada usando um solvente polar, tal como DMF (dimetilformamida) de 60 a 85 °C. Exemplos dessa reação de acoplamento estão mostrados nos exemplos 1 a 10 abaixo.

Esquema 2



2.1 **2.2**

O parceiro de acoplamento da amina, 1.1, pode ser preparado conforme mostrado no Esquema 2. Cloreto de sulfonila **2.1** reage com uma amina NR^2R^3 para formar a sulfonamida **2.2** A redução do grupo nitro em **2.2** sob condições redutoras adequadas, tal como hidrogenação, produz a amina **1.1**. Detalhes da transformação de **2.1** em **1.1** podem ser encontrados, por exemplo, nos exemplos 4-10.

Os seguintes exemplos são fornecidos para ilustrar certos aspectos da presente invenção e para ajudar as

pessoas versadas na técnica na prática da invenção. Esses exemplos não são para, de alguma forma, serem considerados como limitantes do escopo da invenção.

EXEMPLOS

Nos exemplos abaixo, assim como por todo o pedido, as seguintes abreviações têm os seguintes significados. Caso não definidos, os termos têm seus significados geralmente aceitos.

aq. = aquoso

brs = singlete amplo

d = dublete

DCM = diclorometano

DMAP = dimetilaminopiridina

DMF = dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

EtOAc = acetato de etila

g = grama

LCMS = espectrometria de massa acoplada à cromatografia líquida

m = multiplete

MHz = megahertz

mL = mililitro

p. f. = ponto de fusão

N = normal

TA = temperatura ambiente

s = singlete

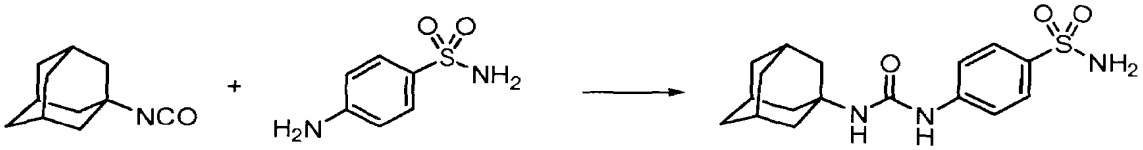
t = triplete

TEA = trietilamina

CCF = cromatografia em camada fina

Exemplo 1

4-(3-adamantan-1-ilureido)-benzenossulfonamida (1)

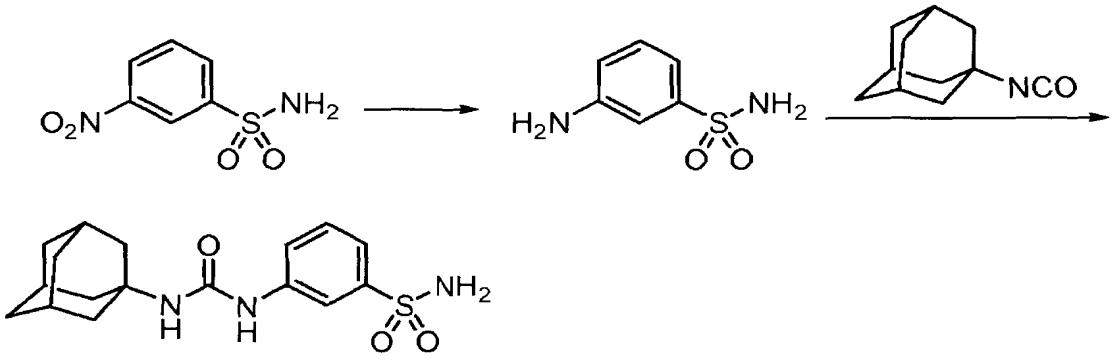


1

Isocianato de adamantila (0,07 mL, 0,745 mmol) foi adicionado em TA a uma solução agitada de 4-aminobenzenossulfonamida (150 mg, 0,850 mmol) em etanol (15 mL) e mantido de um dia para o outro. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto título como um sólido branco (100 mg, 49%); p. f. 270 - 275 °C; pureza LC/MS 99,7%; Massa: 350 [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 1,60-2,20 (m, 15H CH_2); 7,23-7,65 (4H, Ar CH); 9,26 (brs, 2H, NH).

Exemplo 2

3-(3-adamantan-1-ilureido)-benzenossulfonamida (**2**)



2

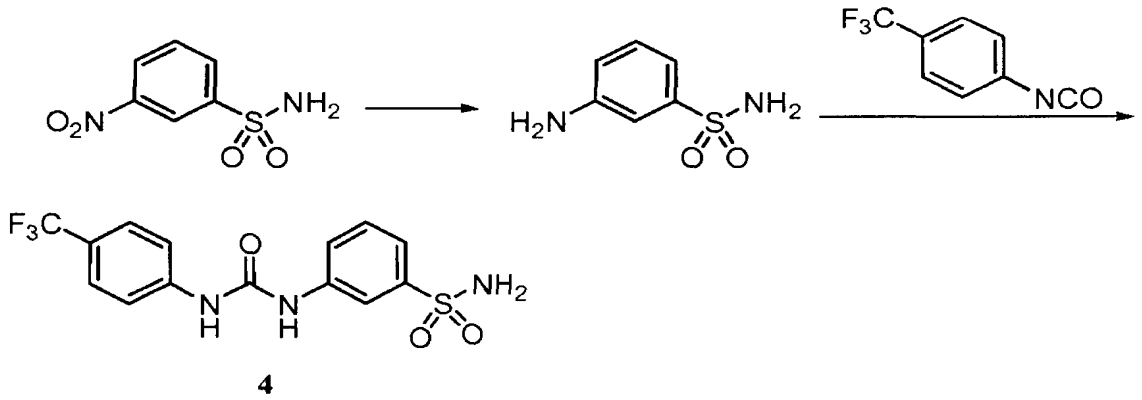
A uma solução agitada de 3-nitrobenzenossulfonamida (300 mg, 0,95 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado Pd-C (100 mg) e agitado sob uma atmosfera de hidrogênio de um dia para o outro em TA. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir 3-

aminobenzenossulfonamida como um sólido amarelo (rendimento: 250 mg); Massa: 172 [M + 1].

A uma solução agitada de 3-aminobenzenossulfonamida (150 mg, 0,872 mmol) em etanol (15 mL) foi adicionado isocianato de adamantila (0,12 mL, 0,855 mmol) em TA e mantido de um dia para o outro. O sólido o qual foi removido por precipitação foi filtrado, lavado com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto título como um material branco-sujo (180 mg, 45%); p. f. 158-162 °C; pureza LC/MS 99,4%; Massa: 360 [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D6) δ: 1,60-2,19(15H, adamantil CH_2); 7,20-7,45(4H, Ar-CH) , 9,26 (brs, 2H, NH).

Exemplo 3

3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida (**4**)



4

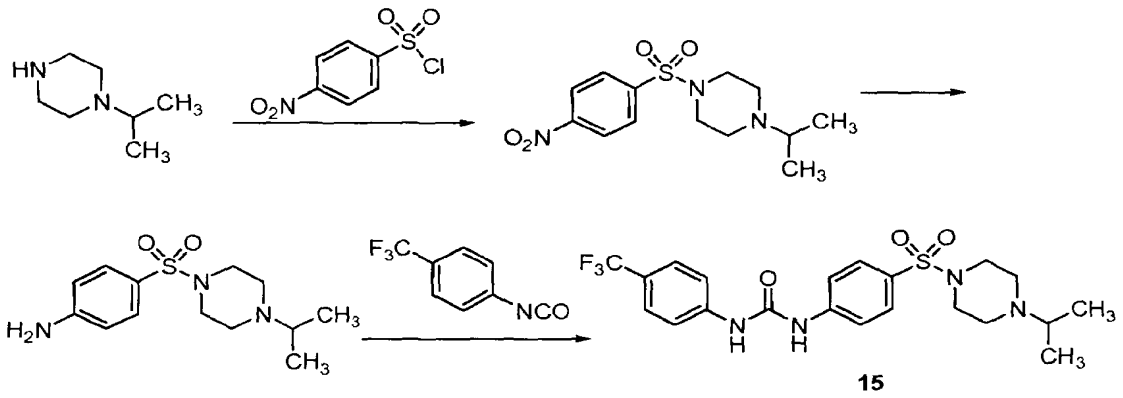
A uma solução agitada de 4-nitrobenzenossulfonamida (300 mg, 0,95 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado Pd-C (100 mg) e agitado sob uma atmosfera de hidrogênio em TA. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir 3-aminobenzenossulfonamida como um sólido amarelo (rendimento: 250 mg); Massa: 172 [M + 1].

A uma solução agitada de 3-aminobenzenossulfonamida (150 mg, 0,872 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionado

isocianato de 4-trifluorfenila (0,12 mL, 0,855 mmol) a 40 °C e mantido de um dia para o outro a 60 °C. O sólido o qual foi removido por precipitação foi filtrado, lavado com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto título como um material cinza pálido (106 mg, 30%); p. f. 235-237 °C; pureza LC/MS 98,9%; Massa: 360 [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 7,36-7,75 (8H, Ar CH); 9,26 (brs, 2H, NH).

Exemplo 4

1-[4-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia (**15**)



15

A uma solução agitada de 1-isopropilpiperazino (0,3 mL, 5,42 mmol) em diclorometano (DCM; 15 mL) foi adicionada trietilamina (0,5 mL, 5,34 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada por 5 min e cloreto de 4-nitrossulfonila (0,5 g, 4,5 mmol) foi adicionado a 0 °C e aquecido em TA por 3 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo pare remover DCM e o resíduo foi dissolvido em água e extraído com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo para produzir um sólido amarelo. O sólido foi lavado com éter de petróleo e pentano para produzir 1-isopropil-4-(4-nitrofenilsulfonil)

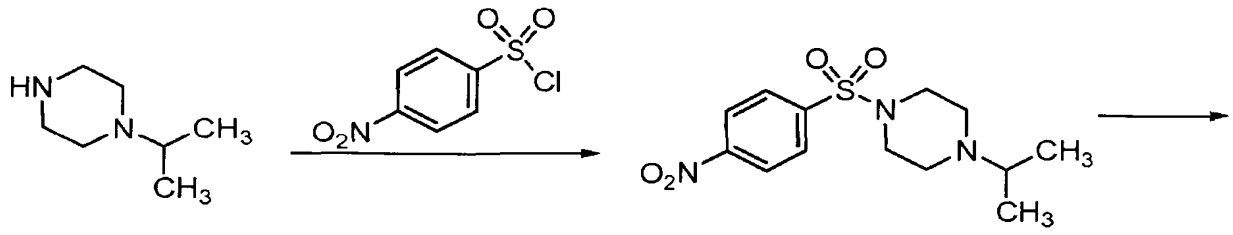
piperazina como um sólido amarelo (0,3 g); Massa: 314 [M + 1].

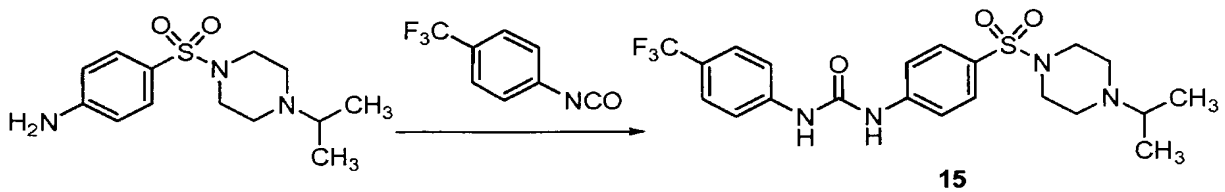
Em uma solução agitada de 1-isopropil-4-(4-nitrofenilsulfonil)piperazina (300 mg, 0,95 mmol) em metanol (10 mL), Pd-C (100 mg) foi adicionada e agitada em TA, de um dia para o outro sob atmosfera de hidrogênio. CCF monitorou a reação. A massa reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir 1-isopropil-4-(4-aminofenilssulfonil)piperazina como um sólido amarelo (rendimento: 200 mg). Massa: 284 [M + 1].

A uma solução agitada de 1-isopropil-4-(4-aminofenilssulfonil)piperazina (150 mg, 0,524 mmol) em tolueno (15 mL), foi adicionado a 40 °C isocianato de 4-trifluorfenila (0,07 mL, 0,524 mmol) e mantida de um dia para o outro a 60 °C. O sólido o qual precipitou foi filtrado, lavado com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto título **15** como um sólido branco (170 mg, 60,2%); p. f. 208 - 212 °C; pureza LC/MS 97,8%; Massa: 471, [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 0,89-0,91(m, 6H, 2x CH_3); 2,59- 2,62(m, 1H, CH); 2,39-2,57 (m, 4H, 2x CH_2); 2,67-2,87 (m, 4H, CH_2) 7,63-7,75 (8H, Ar CH); 9,26 (brs, 2H, NH).

Exemplo 5

1-[3-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia (**16**)





15

A uma solução de 1-isopropilpiperzino **5-2** (0,3 mL, 5,42 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionada TEA (0,5 mL, 5,34 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada por 5 min e cloreto de 3-nitrossulfonila **5-1** (0,5 g, 4,5 mmol) foi adicionado a 0 °C e aquecido até TR por 3 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para remover DCM; o resíduo foi dissolvido em água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo para produzir um sólido amarelo. O sólido foi lavado com éter de petróleo e pentano para produzir o composto **5-3** como um sólido amarelo (rendimento: 0,3 g). Massa: 314 [m + 1].

Em uma solução agitada de 4-nitrofenilsulfonamida **5-3** (300 mg, 0,95 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado Pd-C (100 mg) e a mistura reacional foi agitada sob pressão em balão de hidrogênio em TA até CCF mostrar que o material de partida estava ausente. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir o composto **5-4** como um sólido amarelo (rendimento: 200 mg). Massa: 286 [M + 1].

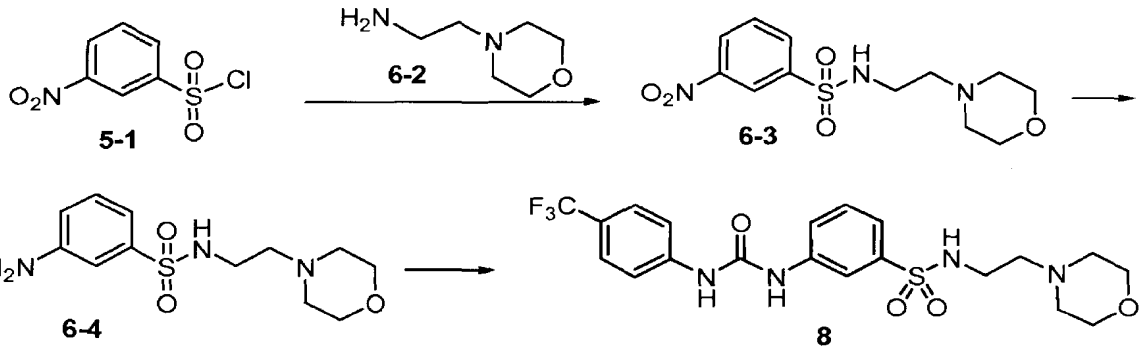
Em uma solução agitada do composto **5-4** (120 mg, 0,524 mmol) foi adicionado 4-trifluorfenilisocianato (0,07 mL,. 0,524 mmol) a 40 °C. A reação foi lentamente aquecida a 60 °C e agitada de um dia para o outro nessa temperatura até CCF mostrar que o material de partida estava ausente. O sólido o qual foi removido por precipitação foi filtrado e lavado com pet-éter e pentano. O sólido foi recristalizado

em acetona para produzir o composto **16** como um sólido branco (10 mg, 35,2%): p. f. 117 - 122 °C; pureza LCMS 93,1%; Massa: 471, [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 0,89-0,91(m, 6H, 2x CH_3); 2,59- 2,62(m, 1H, CH); 2,39-2,57 (m, 4H, 2X CH_2); 2,67-2,87 (m, 4H, CH_2) 7,63-7,75 (8H, Ar CH); 9,26 (brs, 2H, NH).

Exemplo 6

N-(2-morfolin-4-iletil)-3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida

(8)



A uma solução agitada de 2-aminoetilmorfolino **6-2** (0,3 mL, 5,42 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionada TEA (0,5 mL, 5,34 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada por 5 min e cloreto de 3-nitrossulfonila **5-1** (0,5 g, 4,5 mmol) foi adicionado a 0 °C e aquecido em TA por 3 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para remover DCM; o resíduo foi dissolvido em água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo para produzir um sólido amarelo. O sólido foi lavado com éter de petróleo e pentano, produzindo o composto **6-3** como um sólido amarelo (rendimento: 0,3 g). Massa: 315 [M + 1].

A uma solução agitada de 3-nitrofenilsulfonamida **6-3** (300 mg, 0,95 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado Pd-C

(100 mg) e a seguir a mistura reacional foi agitada sob pressão de balão de hidrogênio de um dia para o outro em TA até o CCF mostrar que o material de partida estava ausente. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir o composto **6-4** como um sólido amarelo (rendimento: 200 mg). Massa: 286 [M + 1].

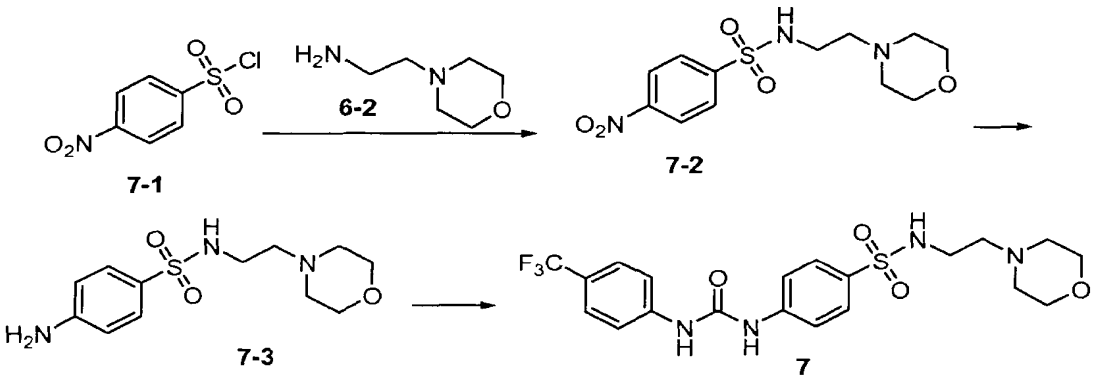
Em uma solução agitada do composto **6-4** (150 mg, 0,524 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionado isocianato de 4-trifluorfenila (0,07 mL, 0,524 mmol) a 40 °C e, a seguir, aquecida até 60 °C e agitada nesta temperatura de um dia para o outro. O sólido o qual foi precipitado foi filtrado, submetido a lavagens com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto **8** como um sólido branco (143 mg, 60,2%): p. f. 62 - 65 °C; pureza LCMS de 97,1%; Massa: 473, [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 3,2-4,2 (m, 13H, 6x CH_2); 7,63-7,75 (8H, Ar CH); 9,26 (brs, 2H, NH).

Exemplo 7

N-(2-morfolin-4-iletil)-4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida

(7)

(7)



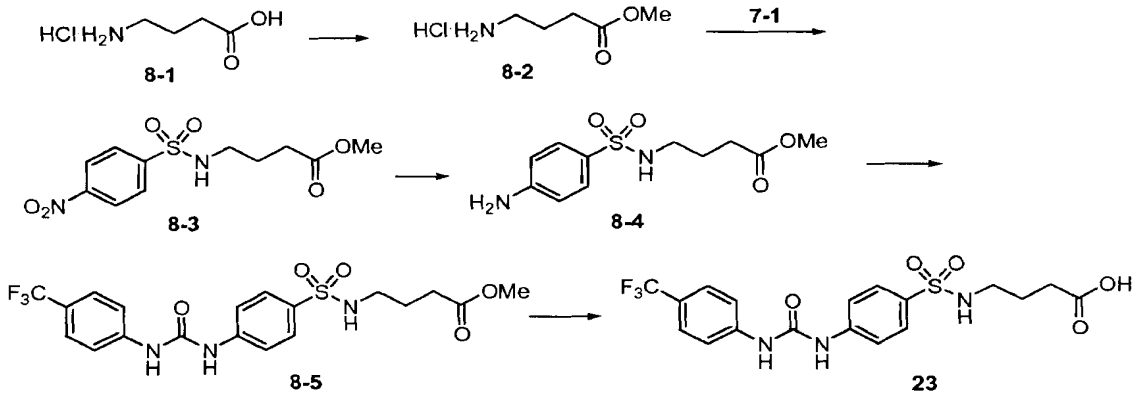
A uma solução agitada de 2-aminoetilmorfolino **6-2** (0,3 mL, 5,42 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionada TEA (0,5 mL, 5,34 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada por 5 min e cloreto de 4-nitrossulfonila **7-1** (0,5 g, 4,5 mmol) foi adicionado a 0 °C e aquecido em TA por 3 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para remover DCM; o resíduo foi dissolvido em água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo para produzir um sólido amarelo. O sólido foi lavado com éter de petróleo e pentano, produzindo o composto **7-2** como um sólido amarelo (rendimento: 0,3 g). Massa: 315 [M + 1].

A uma solução agitada de 4-nitrofenilsulfonamida **7-2** (300 mg, 0,95 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado Pd-C (100 mg) e a seguir a mistura reacional foi agitada sob pressão de balão de hidrogênio de um dia para o outro em TA até o CCF mostrar que o material de partida estava ausente. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir o composto **7-3** como um sólido amarelo (rendimento: 200 mg). Massa: 286 [M + 1].

Em uma solução agitada do composto **7-3** (150 mg, 0,524 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionado isocianato de 4-trifluorfenila (0,07 mL, 0,524 mmol) a 40 °C e mantida em 60 °C de um dia para o outro. O sólido o qual foi precipitado foi filtrado, submetido a lavagens com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto **7** como um sólido branco (143 mg, 60,2%): p. f. 62 - 65 °C; pureza LCMS de 97,1%; Massa: 473, [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 3,2-4,2 (m, 13H, 6x CH_2); 7,63-7,75 (8H, Ar CH); 9,26 (brs, 2H, NH).

Exemplo 8

Ácido 4-{4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamino}-butírico (**23**)



A uma solução agitada de ácido 4-aminobutírico **8.1** (1 g, 9,692 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado cloreto de tionila (1,2 mL, 10,34 mmol) a 0 °C e a mistura foi agitada por 5 h a TA. O composto **8-2** precipitou como um sólido branco, o qual foi removido por filtração (rendimento: 0,8 g). Massa: 314 [M + 1].

A uma solução agitada de éster 4-aminobutírico **8-2** (0,8 g, 5,42 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionada TEA (0,5 mL, 5,34 mmol) a 0 °C. Depois de 5 min cloreto de 4-nitrossulfonila (0,5 g, 4,5 mmol) foi adicionado em porções e a seguir a massa reacional foi lentamente aquecida até TA e mantida em TA por 3 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para remover DCM; o resíduo foi dissolvido em água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo para produzir um sólido amarelo. O sólido foi lavado com éter de petróleo e pentano, produzindo o composto **8-3** como um sólido amarelo (rendimento: 0,6 g). Massa: 314 [M + 1].

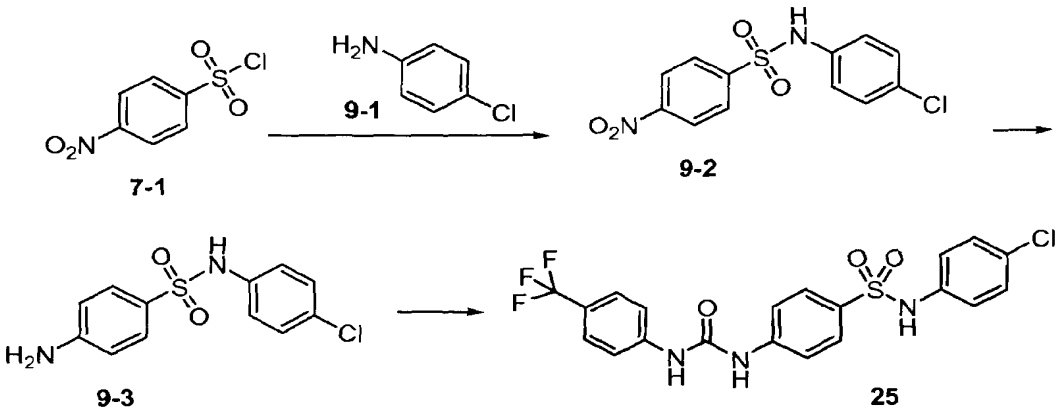
A uma solução agitada de 4-nitrofenilsulfonamida **8-3** (300 mg, 0,95 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado Pd-C (100 mg) e a seguir a mistura reacional foi agitada sob pressão de balão de hidrogênio de um dia para o outro em TA até o CCF mostrar que o material de partida estava ausente. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir o composto **8-4** como um sólido amarelo (rendimento: 200 mg). Massa: 286 [M + 1].

Em uma solução agitada do composto **8-4** (150 mg, 0,524 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionado isocianato de 4-trifluorfenila (0,07 mL, 0,524 mmol) a 40 °C e mantida em 60 °C de um dia para o outro. O sólido o qual foi precipitado foi filtrado, submetido a lavagens com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto **8-5** como um sólido branco (170 mg, 60,2%): p. f. 208-212 ^{0}C; pureza LCMS 97,8%; Massa: 471 [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 0,89-0,91 (m, 6H, 2x CH_3); 2,59-2,62 (m, 1H, CH); 2,39-2,57 (m, 4H, 2X CH_2); 2,67-2,87 (m, 4H, CH2) 7,63-7,75 (8H, Ar CH); 9,26 (brs, 2H, NH).

Em uma solução agitada do composto **8-5** (150 mg, 0,524 mmol) em metanol, THF (15 mL) foi adicionado LiOH aquoso (0,07 mL, 0,524 mmol) a 0 °C e a mistura reacional foi mantida em TA de um dia para o outro. O sólido o qual foi precipitado foi filtrado, submetido a lavagens com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto **23** como um sólido branco (103 mg, 60,2%): p. f. 172-175 ^{0}C; pureza LCMS 95,9%; Massa: 446, [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 1,69-1,91(m, 2H, 1x CH_2); 2,19-2,42 (m, 2H, 1CH2); 2,39-2,97 (m, 2H, 1x CH_2); 7,63-7,75 (8H, Ar CH); 9,26 (brs, 2H, NH).

Exemplo 9

N-(4-clorofenil)-4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida (**25**)



A uma solução agitada de 4-cloroanilina **9-1** (0,3 g, 5,42 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionada TEA (0,5 mL, 5,34 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada por 5 min, e cloreto de 4-nitrossulfonila **7-1** (0,5 g, 4,5 mmol) foi adicionado a 0 °C e aquecida em TA por 3 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para remover DCM; o resíduo foi dissolvido em água e extraído com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo para produzir um sólido amarelo. O sólido foi lavado com éter de petróleo e pentano, produzindo o composto **9-2** como um sólido amarelo (rendimento: 0,3 g). Massa: 314 [M + 1].

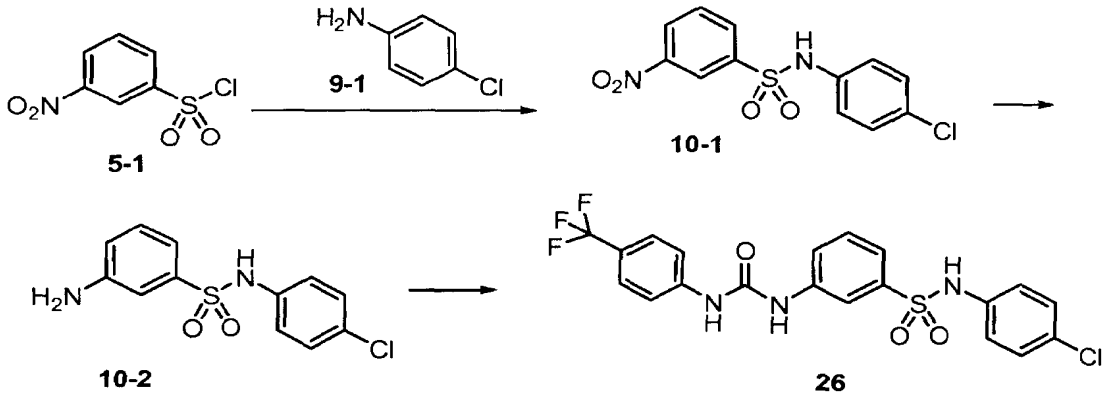
A uma solução agitada de 4-nitofenilsulfonamida **9-2** (300 mg, 0,95 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado Fe em pó (600 mg) e a seguir a mistura reacional foi acidificada (pH ~ 2) pelo uso de HCl e submetida a refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir o composto **9-3** como um sólido amarelo (rendimento: 200 mg).

Massa: 286 [M + 1].

Em uma solução agitada do composto **9-3** (150 mg, 0,524 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionado isocianato de 4-trifluorfenila (0,07 mL, 0,524 mmol) a 40 °C e a mistura reacional foi mantida em 60 °C de um dia para o outro. O sólido o qual foi precipitado foi filtrado, submetido a lavagens com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto **25** como um sólido marrom claro (30 mg, 60,2%): p. f. 252-257 ^{0}C; pureza LCMS 97,2%; Massa: 432 [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 7,63-7,75 (8H, Ar CH); 9,26 (2H, NH).

Exemplo 10

N-(4-clorofenil)-3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida (**26**)



A uma solução agitada de 4-cloroanilina **9-1** (0,3 g, 5,42 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionada TEA (0,5 mL, 5,34 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada por 5 min, e cloreto de 4-nitrofenilsulfonila **5-1** (0,5 g, 4,5 mmol) foi adicionado a 0 °C e aquecida em TA por 3 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para remover DCM; o resíduo foi dissolvido em água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro e

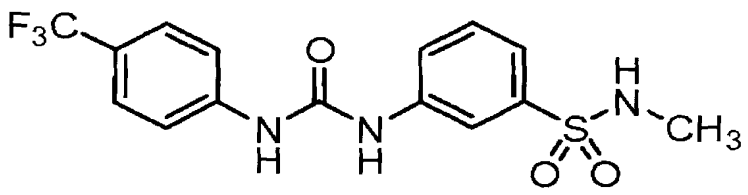
concentrada em vácuo para produzir um sólido amarelo. O sólido foi lavado com éter de petróleo e pentano, produzindo o composto **10-1** como um sólido amarelo (rendimento: 0,34 g). Massa: 314 [M + 1].

A uma solução agitada de 3-nitofenilsulfonamida **10-1** (300 mg, 0,95 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado Fe em pó (600 mg) e a seguir a mistura reacional foi acidificada (pH ~ 2) pelo uso de HCl e submetida a refluxo de um dia para o outro. A massa reacional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir o composto **10-2** como um sólido amarelo (rendimento: 200 mg). Massa: 286 [M + 1].

Em uma solução agitada do composto **10-2** (150 mg, 0,524 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionado isocianato de 4-trifluorfenila (0,07 mL, 0,524 mmol) a 40 °C e a mistura reacional foi mantida em 60 °C de um dia para o outro. O sólido o qual foi precipitado foi filtrado, submetido a lavagens com pet-éter e pentano e recristalizado em acetona para produzir o composto **26** como um sólido branco (110 mg, 60,2%): p. f. 196-198 ^{0}C; pureza LCMS 98,8%; Massa: 470 [M+1]; RMN ^{1}H: (300 MHz; DMSO-D_6) δ: 7,25-7,96 (8H, Ar CH); 9,26 (2H, NH).

Exemplo 11

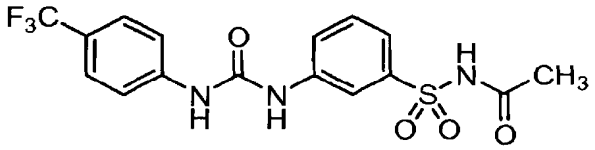
N-metil-3-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida (12)



Sólido branco-sujo; p.f. 238-240 ^{0}C; Massa [M+1] = 374; Pureza LC 99%; RMN ^{1}H: (400 MHz; DMSO-D_6) δ: 9,23 (s, 1H); 7,67 (m, 8H); 7,25 (m, 1H); 2,40 (m, 3H).

Exemplo 12

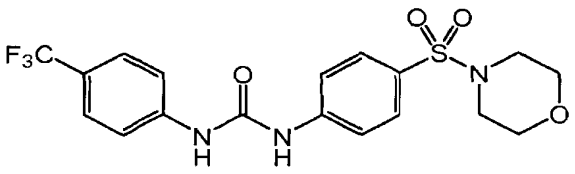
N-(3-(3-(4-(trifluormetil)fenil)ureido)fenilsulfonil)acetamida (20)



Sólido marrom claro; 115-121 °C; Massa [M+1] = 402; Pureza LC 94,5%; RMN ^{1}H: (400 MHz; DMSO-D_6) δ: 12,1 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,65 (m, 5H); 7,55 (m, 2H); 1,93 (s, 3H).

Exemplo 13

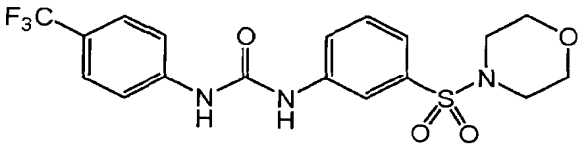
1-[4-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia (**27**)



Sólido branco-sujo; p. f. 270-274 ^{0}C; Massa [M + 1] = 430; pureza LC 99%; RMN ^{1}H: (400 MHz; DMSO-D_6) δ: 9,38 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 7,70 (m, 8H); 3,63 (m, 4H); 2,85 (m, 4H).

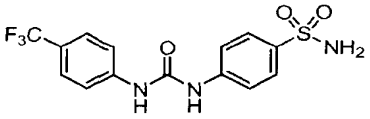
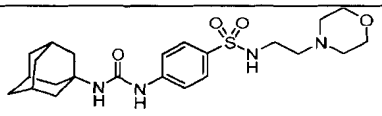
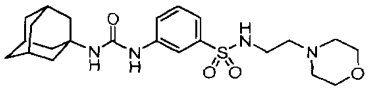
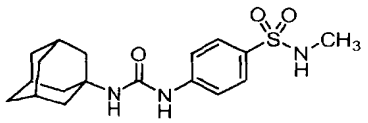
Exemplo 14

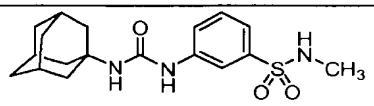
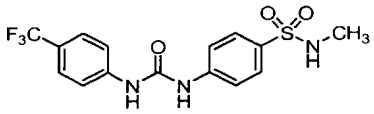
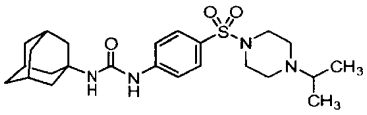
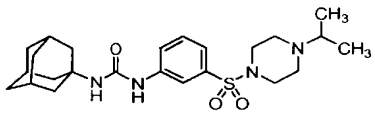
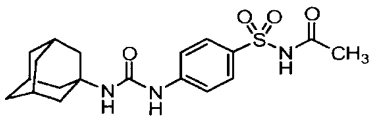
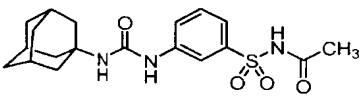
1-[3-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia (**28**)

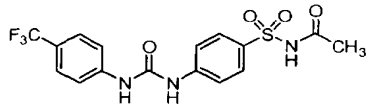
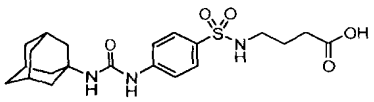
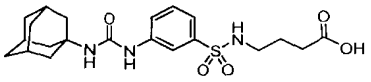
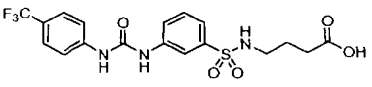


Sólido branco-sujo; 227-229 °C; Massa [M+1] = 430; Pureza LC 99%; RMN ^{1}H: (400 MHz; DMSO-D_6) δ: 9,28 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,68 (m, 4H); 7,60 (m, 2H); 7,37 (m, 1H); 3,65 (m, 4H); 2/90 (m, 4H).

Os seguintes compostos, os quais não foram preparados, podem ser preparados usando procedimentos similares aos procedimentos descritos acima.

Composto	Estrutura	Nome
3		4-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida
5		4-(3-adamantan-1-ilureido)-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzenossulfonamida
6		3-(3-adamantan-1-ilureido)-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzenossulfonamida
9		4-(3-adamantan-1-ilureido)-N-metilbenzenossulfo

		namida
10		3-(3-adamantan-1-ilureido)-N-metilbenzenossulfonamida
11		N-metil-4-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida
13		3-adamantan-1-il-1-[4-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-uréia
14		3-adamantan-1-il-1-[3-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-uréia
17		N-(4-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonil)acetamida
18		N-(3-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonil)acet

		amida
19		N-(4-(3-(4-(trifluormetil)fenil)ureido)fenilsulfonil)acetamida
21		Ácido 4-(4-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonamido)butanóico
22		Ácido 4-(3-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonamido)butanóico
24		Ácido 4-{3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonilamino}-butírico

Exemplos biológicos

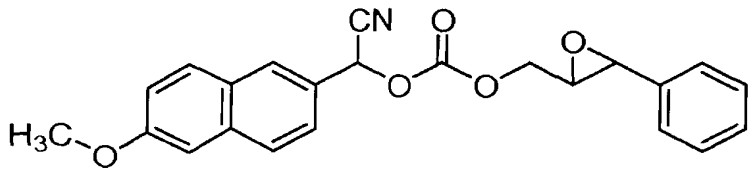
Exemplo 1. Ensaio fluorescente para epóxido hidrolase solúvel de camundongos e humanos

sEH de camundongo recombinante (MsEH) e sEH humana (HsEH) foram produzidas em um sistema de expressão de baculovírus conforme anteriormente reportado. Grant et al., J. Biol. Chem., 268: 17628-17633 (1993); Beetham et al., Arch. Biochem. Biophys., 305: 197-201 (1993). As proteínas expressas foram purificadas a partir do lisato celular por

cromatografia por afinidade. Wixtrom et al., Anal. Biochem., 169: 71-80 (1988). A concentração de proteínas foi quantificada usando o ensaio Pierce BCA usando albumina de soro bovino como o padrão de calibração. As preparações foram pelo menos 97% puras conforme julgado por SDS-PAGE e densiometria de varredura. Elas não continham atividade de esterase ou glutationa transferase detectável, a qual poderia interferir com o ensaio. O ensaio também foi avaliado com resultados similares em lisatos de células inteiras ou homogenato de tecidos.

As IC50s para cada inibidor foram determinadas de acordo com o seguinte procedimento:

Substrato:



Carbonato de ciano(2-metoxinaftalen-6-il)metil(3-feniloxiran-2-il)metila (CMNPC; Jones P. D. et. al.; Analytical Biochemistry 2005; 343: pp. 66-75)

Soluções:

Bis/Tris HCl 25 mM pH 7,0 contendo 0,1 mg/mL de BSA (tampão A)

CMNPC a 0,25 mM em DMSO.

Solução mãe da enzima em tampão A (sEH de camundongo a 6 μg/mL e sEH humana a 5 μg/mL).

Inibidor dissolvido em DMSO na concentração apropriada.

Protocolo:

Em uma placa de 96 poços preta, preencher todos os

poços com 150 µL de tampão A.

Adicionar 2 µL de DMSO no poço A2 e A3, e a seguir adicionar 2 µL de solução inibidora em A1 e A4 através de A12.

Adicionar 150 µL de tampão A na coluna A, a seguir misturar várias vezes e transferir 150 µL para a coluna B. Repetir esta operação até a coluna H. Os 150 µL removidos da coluna H são descartados.

Adicionar 20 µL de tampão A nas colunas 1 e 2, a seguir adicionar 20 µL de solução de enzimas nas colunas de 3 a 12.

Incubar a placa por 5 minutos no leitor de placas a 30 °C.

Durante a incubação preparar a solução de trabalho do substrato misturando 3,68 mL de tampão A (4 x 0,920 mL) com 266 µL (2 x 133 µL) de solução de substrato).

No t = 0, adicionar 30 µL da solução de substrato de trabalho com pipeta com múltiplos canais nomeada "Briggs 303" e iniciar a leitura ($[S]_{final}$: 5 µM).

Efetuar leitura com ex: 330 nm (20 nm) e em: 465 nm (20 nm) a cada 30 segundos por 10 minutos. As velocidades são usadas para analisar e calcular as IC_{50}s.

Tabela 2 mostra a atividade de certos compostos quando testados com o ensaio a 50, 500 ou 5000 nM.

Tabela 2.

Composto	Conc. (nM)	% de inibição
1	500	92
2	500	94
4	50	75
7	50	91

8	50	94
12	50	85
15	50	90
16	50	92
20	5000	85
23	50	80
25	50	99
26	50	99
27	50	95
28	50	93

Exemplos de formulação

A seguir estão formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da presente invenção.

Exemplo 1: Formulação de comprimido

Os seguintes ingredientes são misturados intimamente e pressionados em comprimidos entalhados únicos.

Ingrediente	Quantidade por comprimido, MG
Composto da invenção	400
Amido de milho	50
Croscamelose sódica	25
Lactose	120
Estearato de magnésio	5

Exemplo 2: Formulação de cápsula

Os seguintes ingredientes são misturados intimamente e carregados em uma cápsula de gelatina de cápsula dura.

Ingrediente	Quantidade por comprimido, MG
Composto da invenção	200

Lactose, atomizada	148
Estearato de magnésio	2

Exemplo 3: Formulação de suspensão

Os seguintes ingredientes são misturados para formar uma suspensão para administração oral (q.s. = quantidade suficiente).

Ingrediente	Quantidade
Composto da invenção	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,0 g
Sorbitol (solução a 70%)	13,0 g
Veegum K (Vanderbilt Co)	1,0 g
Flavorizante	0,035 mL
Corantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. para 100 mL

Exemplo 4: Formulação injetável

Os seguintes ingredientes são misturados para formar uma formulação injetável.

Ingrediente	Quantidade por comprimido, MG
Composto da invenção	0,2 mg - 20 mg
Solução tampão de acetato de sódio, 0,4 M	2,0 mL
HCl (1 N) ou NaOH (1 N)	q. s. até pH adequado

Água (destilada, estéril)	q. s. para 20 mL

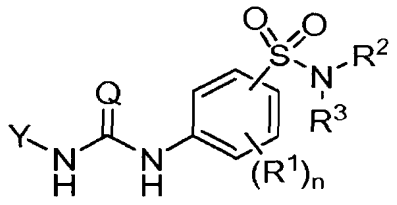
Exemplo 5: Formulação supositória

Um supositório de peso total de 2,5 g é preparado pela mistura do composto da invenção com Witepsol® H-15 (triglicerídeos de ácido graxo vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nova Iorque), e tem a seguinte composição:

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Composto da invenção	500 mg
Witepsol® H-15	Peso

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I), ou um esteroisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável **caracterizado** por possuir a fórmula:



(I)

onde:

Q é O ou S;

Cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquil, ciano, halogênio e haloalquil;

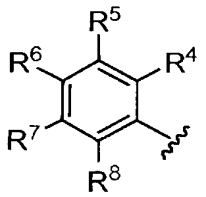
n é 0, 1, 2 ou 3;

R^2 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, acil, alquil, heteroaril, heteroaril substituído, fenil, alquil substituído com alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, éster carboxílico, heterocicloalquil ou heterocicloalquilcarbonil, e fenil substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de alquil, halo, haloalquil, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi e éster carboxílico;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil; ou R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo de anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil, alquil substituído, heterocicloalquil ou

carbóxi; e

Y é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_{6-10}, cicloalquil C_{6-10} substituído, heterocicloalquil C_{6-10}, heterocicloalquil C_{6-10} substituído e



em que R^4 e R^8 são independentemente hidrogênio ou flúor;

R^5, R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil, acil, aciloxi, éster carboxílico, acilamino, aminocarbonil, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonilamino, (éster carboxílico)amino, aminossulfonil, (sulfonil substituído)amino, haloalquil, haloalcóxi, haloalquiltio, ciano e alquilsulfonil;

com a condição de que quando YNHC(=Q)NH- é *para* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e R^2 e R^3 são hidrogênio, então Y não é fenil, 4-CF_3-fenil ou adamantan-1-il;

com a condição de que quando YNHC(=Q)NH- é *meta* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e R^2 e R^3 são hidrogênio, então Y não é fenil ou adamantan-1-il; e

com a condição de que quando YNHC(=Q)NH- é *meta* em relação a $-SO_2NR^2R^3$ e R^2 e R^3 são ambos alquil, então Y não é 3-cianofenil, 3-EtO(O)C-fenil, 3,5-dimetilfenil, 3,5-diclorofenil, 3-CF_3O-fenil, 3-CF_3-fenil ou 3-terc-butilfenil.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que YNHC(=Q)NH- é *meta* em

relação a $-SO_2NR^2R^3$.

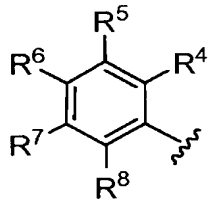
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que YNHC(=Q)NH- é *para* em relação a $-SO_2NR^2R^3$.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Q é O.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Y é cicloalquil C_{6-10}.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que Y é adamantil.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Y é



em que R^4, R^5, R^6, R^7 e R^8 são anteriormente definidos.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de R^5, R^6 e R^7 é selecionado do grupo consistindo de halogênio, trifluormetil, trifluormetóxi, alquilsulfonil e haloalquilsulfonil.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que n é 0.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que n é 1 e R^1 é halogênio.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é alquil ou acil.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

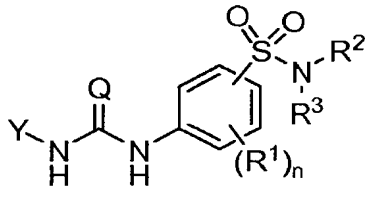
caracterizado pelo fato de que R^2 é alquil substituído com carbóxi.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é fenil substituído com halogênio.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo do anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil, alquil substituído, heterociclil ou carbóxi.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é hidrogênio.

16. Composto de Fórmula (II) ou um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável, **caracterizado** por possuir a fórmula:



(II)

onde:

Q é O ou S;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquil C_{1-6}, ciano, halogênio e haloalquil C_{1-6};

n é 0, 1, 2 ou 3;

R^2 é selecionado do grupo consistindo de acil C_{1-6}, alquil C_{1-6}, alquil C_{1-6} substituído com heterocicloalquil

ou carbóxi, e fenil substituído com halo;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil C_{1-6}; ou R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo do anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil C_{1-6}, ou haloalquil C_{1-6}; e

Y é selecionado do grupo consistindo de 4-(alquil C_{1-6})sulfonilfenil, 4-CF_3-fenil, cicloalquil C_{6-10} e cicloalquil C_{6-10} opcionalmente substituído com de um a três substituintes selecionados do grupo consistindo de alquil C_{1-6}, halo(alquil C_{1-6}), alcóxi C_{1-6}, halo(alcóxi C_{1-6}) e halogênio.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que YNHC(=Q)NH- é *meta* em relação a $-SO_2NR^2R^3$.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que YNHC(=Q)NH- é *para* em relação a $-SO_2NR^2R^3$.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que Q é O.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que Y é cicloalquil C_{6-10}.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que Y é adamantil.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que Y é 4-CF_3-fenil.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 16,

caracterizado pelo fato de que n é 0.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que n é 1 e R^1 é halogênio.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é alquil C_{1-6} ou acil C_{1-6}.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é alquil C_{1-6} substituído com carbóxi.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que R^2 é fenil substituído com halogênio.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo do anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil C_{1-6}, ou haloalquil C_{1-6}.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que R^3 é hidrogênio.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um estereoisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

4-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida;

4-(3-adamantan-1-ilureido)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida;

3-(3-adamantan-1-ilureido)-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzenossulfonamida;

N-(2-morfolin-4-iletil)-4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida;

N-(2-morfolin-4-iletil)-3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida;

4-(3-adamantan-1-ilureido)-N-metilbenzenossulfonamida;

3-(3-adamantan-1-ilureido)-N-metilbenzenossulfonamida;

N-metil-4-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida;

N-metil-3-[3-(4-trifluormetilfenil)ureido]benzenossulfonamida;

3-adamantan-1-il-1-[4-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-uréia;

3-adamantan-1-il-1-[3-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-uréia;

1-[4-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia;

1-[3-(4-isopropilpiperazino-1-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetilfenil)-uréia;

N-(4-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonil)acetamida;

N-(3-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonil)acetamida;

N-(4-(3-(4-trifluormetil)fenil)ureido)fenilsulfonil)acetamida;

N-(3-(3-(4-trifluormetil)fenil)ureido)fenilsulfonil)acetamida;

ácido 4-(4-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonamido)butanóico;

ácido 4-(3-(3-adamantan-1-ilureido)-fenilsulfonamido)butanóico;

ácido 4-{4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonilamino}-butírico;

ácido 4-{3-[3-(4-(trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonilamino}butírico;

N-(4-clorofenil)-4-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida;

1-[4-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-uréia;

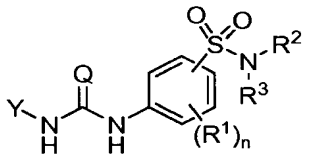
1-[3-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-uréia;

e N-(4-clorofenil)-3-[3-(4-trifluormetilfenil)-ureido]-benzenossulfonamida.

31. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 30 para tratar uma doença mediada pela epóxido hidrolase solúvel.

32. Uso de um composto, de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30, **caracterizado** pelo fato de ser para a produção de um medicamento para tratar uma doença mediada pela epóxido hidrolase solúvel.

33. Método para inibir a epóxido hidrolase solúvel no tratamento de uma doença mediada pela epóxido hidrolase solúvel, o referido método compreendendo a administração ao paciente de uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (III) ou de um esteroisômero ou seu sal farmaceuticamente aceitável, **caracterizado** por possuir a fórmula:



(III)

onde:

Q é O ou S;

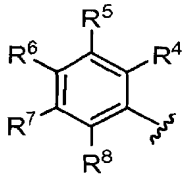
cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquil, ciano, halogênio e haloalquil;

n é 0, 1, 2 ou 3;

R^2 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, acil, alquil, heteroaril, heteroaril substituído, fenil, alquil substituído com alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, éster carbóxi, heterocicloalquil ou heterocicloalquilcarbonil, e fenil substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de alquil, halogênio, haloalquil, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi e éster carbóxi;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquil; ou R^2 e R^3 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocicloalquil com de 4 a 5 átomos de carbono no anel e opcionalmente 1 heteroátomo do anel adicional independentemente selecionado do grupo consistindo de O, S e N, e em que o referido anel é opcionalmente substituído com alquil, alquil substituído, heterocicloalquil ou carbóxi; e

Y é selecionado do grupo consistindo de cicloalquil C_{6-10}, cicloalquil C_{6-10} substituído, heterocicloalquil C_{6-10}, heterocicloalquil C_{6-10} substituído, e



em que R^4 e R^8 são independentemente hidrogênio ou flúor; e

R^5, R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquil, acil, aciloxi, éster carboxílico, acilamino, aminocarbonil, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminossulfonilamino, (éster carboxílico)amino, aminossulfonil, (sulfonil substituído)amino, haloalquil, haloalcóxi, haloalquiltio, ciano e alquilsulfonil.

RESUMO

INIBIDORES DA EPÓXIDO HIDROLASE SOLÚVEL

São revelados compostos e composições de sulfonamida que inibem a epóxido hidrolase solúvel (sEH), métodos para preparar os compostos e composições e métodos para tratar pacientes com tais compostos e composições. Os compostos, composições e métodos são úteis para tratar uma variedade de doenças mediadas por sEH, incluindo doenças hipertensivas, cardiovasculares, inflamatórias, pulmonares e relacionadas com diabetes.