

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

(21) BR 112019009449-0 A2



* B R 1 1 2 0 1 9 0 0 9 4 4 9 A 2 *

(22) Data do Depósito: 07/11/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 17/05/2018

(54) Título: TRATAMENTO DE DOENÇAS DO SNC COM ESTIMULANTES DE sGC

(51) Int. Cl.: A61K 31/437; A61K 31/5025; A61K 31/506; A61K 31/519; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 08/11/2016 US 62/419,059.

(71) Depositante(es): CYCLERION THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): JOON JUNG; THOMAS WAI-HO LEE; RAJESH R. IYENGAR; NICHOLAS ROBERT PERL; PETER GERMANO; MARIA D. RIBADENEIRA; KIM TANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2017060299 de 07/11/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/089328 de 17/05/2018

(85) Data da Fase Nacional: 08/05/2019

(57) Resumo: O presente relatório refere-se ao uso de estimulantes de ciclase guanilato solúvel (sGC), sais farmaceuticamente aceitáveis destes e formulações farmacêuticas ou formas de dosagem os compreendendo, separadamente ou em combinação com um ou mais agentes adicionais, para o tratamento de várias doenças do SNC, onde é desejável um aumento no estímulo de sGC, ou um aumento na concentração de óxido nítrico (NO), ou guanosina cíclica 3?,5?-monofosfato (cGMP) ou ambos, ou uma sobre-regulação da rota de NO.

TRATAMENTO DE DOENÇAS DO SNC COM ESTIMULANTES DE sGC

PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica o benefício da data de depósito sob o 35 U.S.C. §119(e) do pedido provisório US nº 62/419,059, depositado em 8 de novembro de 2016, o conteúdo completo do qual é aqui incorporado como referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] O presente relatório refere-se ao uso de estimulantes de ciclase guanilato solúvel (sGC), sais farmaceuticamente aceitáveis destes e formulações farmacêuticas ou formas de dosagem as compreendendo, separadamente ou em combinação com um ou mais agentes adicionais, para o tratamento de várias doenças do SNC, onde um aumento no estímulo da sGC, ou um aumento na concentração de óxido nítrico (NO) ou guanosina cíclica 3',5'-monofosfato (cGMP) ou ambos, ou uma sobre-regulação da rota de NO é desejável.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] A ciclase guanilato solúvel (sGC) é um receptor primário para óxido nítrico (NO) *in vivo*. A sGC pode ser ativada tanto por mecanismos dependentes de NO quanto independentes de NO. Em resposta a esta ativação, a sGC converte guanosina 5'-trifosfato (GTP) em um mensageiro secundário de guanosina cíclica 3',5'-monofosfato (cGMP). O nível aumentado de cGMP, por sua vez, modula a atividade de efetores a jusante incluindo proteínas quinases, fosfodiesterases (PDEs) e canais iônicos.

[0004] No corpo, o NO é sintetizado a partir de arginina e oxigênio por várias enzimas óxido nítrico sintase (NOS) e por redução sequencial de nitrato inorgânico. Três isoformas distintas de NOS foram identificadas: NOS induzível (iNOS ou NOS II) encontrada em células de macrófago ativadas; NOS neuronal constitutivo (nNOS ou NOS I), envolvido na neurotransmissão e potencialização de longo prazo; e NOS endotelial constitutivo (e NOS ou NOS III), que regula o relaxamento do músculo liso e a pressão sanguínea. Evidência experimental e

clínica indicam que a concentrações reduzidas, biodisponibilidade e/ou responsividade a NO produzido endogenamente contribui para o desenvolvimento de um número de doenças.

[0005] Estimulantes de sGC independente de NO, dependente de heme apresentam várias características de diferenciação importantes quando comparadas com outros tipos de moduladores de sGC, incluindo dependência crucial na presença de radical heme prostético reduzido, ativação sinérgica de enzima forte quando combinados com NO e estímulo da síntese de cGMP por estímulo direto da sGC, independente de NO. O composto de benzilindazol YC-1 foi o primeiro estimulante de sGC a ser identificado. Estimulantes de sGC com potência aumentada e especificidade para sGC foram deste então desenvolvidos.

[0006] Compostos que estimulam sGC em uma maneira independente de NO oferecem vantagens consideráveis sobre outras terapias alternativas que se direcionam para rota NO anormal ou que se direcional para doenças que podem se beneficiar da sobre-regulação da rota de NO. Existe uma necessidade pelo desenvolvimento de novos estimulantes de sGC. Estes compostos são úteis para o tratamento de várias doenças, onde as doenças ou distúrbios são aqueles que se beneficiam do estímulo de sGC, ou de um aumento na concentração de NO ou cGMP ou ambos, ou onde a sobre-regulação da rota de NO é desejável.

[0007] Estimulantes de sGC que podem cruzar a barreira sangue-cérebro e penetrar no cérebro provêm benefícios adicionais para o tratamento de doenças do sistema nervoso central (SNC). Os estimulantes de sGC descritos aqui são úteis para o tratamento de doenças do SNC devido à sua capacidade de cruzar a barreira sangue-cérebro.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0008] A presente invenção está direcionada para um método para o tratamento ou prevenção de uma doença, condição de saúde ou distúrbio do SNC em um indivíduo necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração, em uma terapia separada ou de combinação, de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste ao

indivíduo, onde o composto é selecionado dos mostrados na Tabela I.

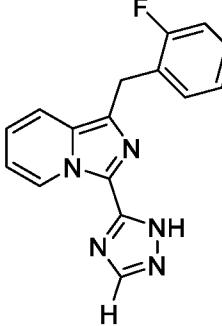
[0009] A invenção está direcionada também para uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável. A invenção está direcionada também para uma forma de dosagem compreendendo a dita composição farmacêutica.

[0010] A invenção está direcionada também para um método para o tratamento ou prevenção de uma doença, condição de saúde ou distúrbio do SNC em um indivíduo necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração, em uma terapia separada ou de combinação, de uma composição farmacêutica ou forma de dosagem compreendendo um composto da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

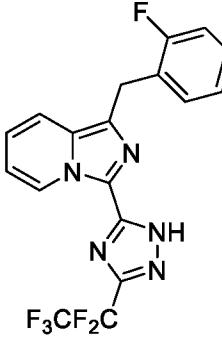
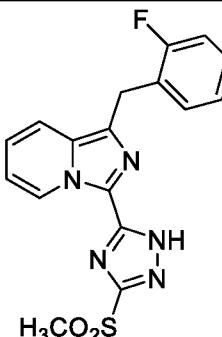
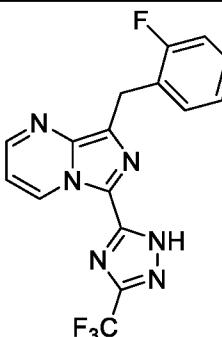
[0011] A invenção adicionalmente está direcionada para um estimulante de sGC mostrado na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo, para o tratamento de uma doença do SNC.

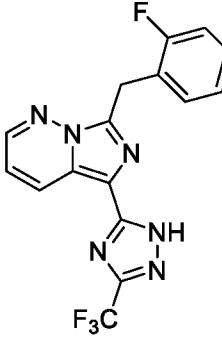
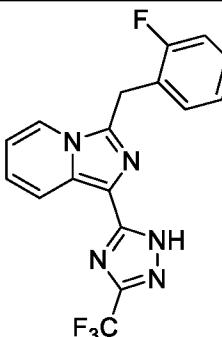
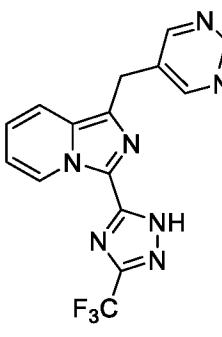
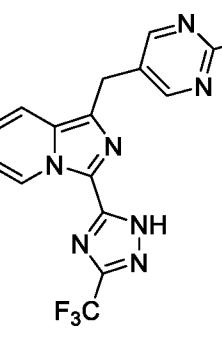
[0012] A invenção está adicionalmente direcionada para um estimulante de sGC, ou uma composição farmacêutica ou forma de dosagem o compreendendo, para uso no tratamento de uma doença do SNC, onde o estimulante de sGC é um dos mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

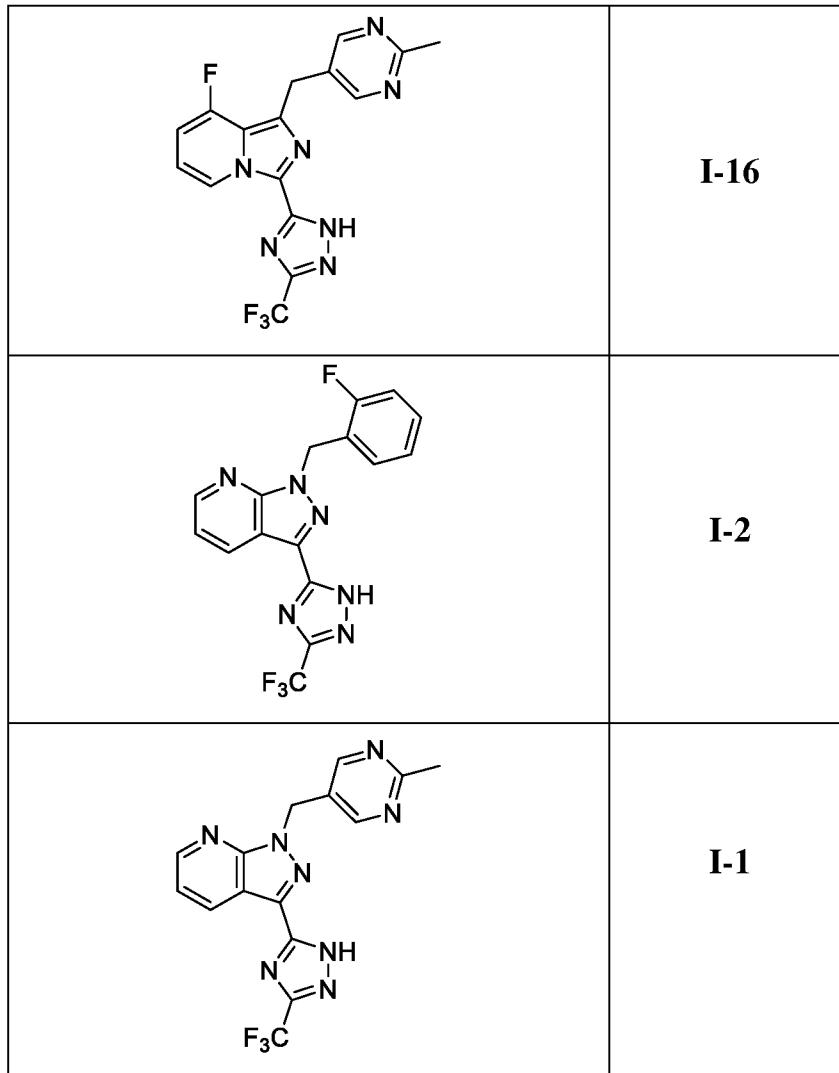
Tabela I

Estrutura	Número do Composto
	I-8

	I-9
	I-3
	I-11
	I-12

	I-13
	I-14
	I-15
	I-7

	I-6
	I-10
	I-5
	I-4



[0013] Em algumas realizações, a doença, condição de saúde ou distúrbio do SNC é selecionado da doença de Alzheimer (AD), esclerose lateral amiotrófica (ALS ou doença de Lou Gehrig), síndrome de Down, demência, demência vascular (VD), comprometimento cognitivo vascular, demência mista, demência de Binswanger (encefalopatia aterosclerótica subcortical), arteriopatia dominante autossômica cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL ou síndrome de CADASIL), degeneração ou demência frontotemporal lobar, demência associada a HIV (incluindo comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI), distúrbio neurocognitivo menor (MND), e demência associada a HIV (HAD) (também chamada de Demência complexa da AIDS [ADC] ou encefalopatia por HIV), demência do corpo de Lewy, demência pré-senil (comprometimento cognitivo

brando ou MCI), glaucoma, doença de Huntington (ou coreia de Huntington, HD), esclerose múltipla (MS), atrofia do sistema múltiplo (MSA), Doença de Parkinson (PD), Parkinsonismo Plus, ataxias espinocerebelares, doença de Steele-Richardson-Olszewski (paralisia supranuclear progressiva), distúrbio do déficit de atenção (ADD) e distúrbio da hiperatividade e déficit de atenção (ADHD).

[0014] Em outras realizações, a doença, condição de saúde ou distúrbio é um distúrbio ou condição do SNC selecionado de doença de Alzheimer ou pré-doença de Alzheimer, doença de Alzheimer de branda a moderada a doença de Alzheimer severa.

[0015] Em outras realizações, o distúrbio do SNC é selecionado de lesões penetrantes no cérebro traumáticas (fechadas ou abertas), lesão cerebral traumática (TBI), lesão não traumática no cérebro (por exemplo, derrame (em particular, derrame isquêmico), aneurisma, hipoxia) ou comprometimento cognitivo ou disfunção resultante de lesões cerebrais ou distúrbios neurodegenerativos.

[0016] Em outras realizações, a doença ou distúrbio do SNC é selecionado de uma distonia, incluindo, por exemplo, distonia generalizada, focal, segmental, sexual, intermediária, genética/primária ou reação distônica aguda; ou uma discinesia, incluindo por exemplo, discinesia aguda, crônica/tardia e não motora e induzida por levo-dopa (LID).

[0017] Em outras realizações, a doença ou distúrbio do SNC é selecionado de distúrbios caracterizados por uma redução relativa na plasticidade sináptica e processos sinápticos incluindo, por exemplo, Fragile X, distúrbio de Rhett, síndrome de Williams, síndrome de Renpenning, distúrbios do espectro do autismo (ASD), autismo, síndrome de Asperger, distúrbio do desenvolvimento pervasivo ou distúrbio desintegrante infantil.

[0018] Em outras realizações, o distúrbio do SNC é a dor neuropática.

[0019] Em outras realizações, o distúrbio do SNC é um distúrbio psiquiátrico, mental, de humor ou afetivo selecionado de um distúrbio bipolar, esquizofrenia, psicose genérica, psicose induzida por droga, a distúrbio delirante, um distúrbio esquizoafetivo, distúrbio compulsivo obsessivo (OCD), um distúrbio

depressivo, um distúrbio de ansiedade, um distúrbio do pânico, ou distúrbio de estresse pós-traumático (PTSD).

[0020] Em outras realizações, o distúrbio do SNC é selecionado de nevoeiro quimioterápico (“chamo brain”), comportamento vicioso induzido por levo-dopa, alcoolismo, dependência de narcótico (incluindo, mas não se limitando a, anfetamina, opiatos ou outras substâncias) e abuso de substâncias.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0021] A FIG. 1 é uma plotagem da potencialização de longo prazo de fatias do hipocampo de camundongos do tipo selvagem (WT) (curvas do meio), fatias do hipocampo de camundongos R6/2 (curva inferior), e fatias do hipocampo de camundongos R6/2 tratados com 855 nM do Composto **I-5** (curva superior).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0022] Será feita agora referência detalhada a certas realizações da invenção, exemplos das quais estão ilustradas nas estruturas e fórmulas anexas. Embora a invenção seja descrita em conjunto com as realizações enumeradas, deve ser entendido que não se pretende limitar a invenção a estas realizações. Ao contrário, a invenção destina-se a cobrir todas as alternativas, modificações e equivalentes que possam estar incluídos no escopo da presente invenção tal como definido nas reivindicações. The presente invenção não está limitada aos métodos e materiais descritos aqui, mas inclui quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos aqui que possam ser utilizados na prática de presente invenção. No caso de uma ou mais das referências da literatura, patentes ou materiais similares incorporados aqui, sejam diferentes ou contradigam este pedido, incluindo, mas não se limitando, aos termos definidos, utilização de termos, técnicas descritas ou semelhantes, o que é no presente pedido prevalece.

Definições e terminologia geral

[0023] Para os propósitos deste relatório, os elementos químicos são idênticos de acordo com a Tabela Periódica de Elementos, versão CAS, e o Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. 1994. Adicionalmente, os princípios gerais da química orgânica estão descritos em "Organic Chemistry", Thomas

Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Smith, M. B. e March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, os quais são aqui incorporados como referência em sua totalidade.

[0024] Um composto, tal como os compostos da Tabela I ou outros compostos aqui descritos, podem estar presentes na forma livre (por exemplo, uma forma amorfa ou em uma foram cristalina ou um polimorfo). Sob certas condições, os compostos podem também formar co-formas. Tal como utilizado aqui, o termo co-forma é sinônimo de forma cristalina multicomponente. A formação de um sal é determinada pelo fato de quão grande for a diferença nos pK_as entre os parceiros que formam a mistura. Para o propósito deste relatório, os compostos incluem sais farmaceuticamente aceitáveis, mesmo se o termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" não estiver explicitamente indicado.

[0025] A não ser que apenas um dos isômeros esteja desenhado ou nomeado especificamente, as estruturas mostradas aqui também incluem todas as formas isoméricas estéreo (por exemplo, enantiomérica, diastereomérica, atropoisomérica e cis-trans isomérica) da estrutura; por exemplo, as configurações *R* e *S* para cada centro assimétrico, configurações *Ra* e *Sa* para cada eixo assimétrico, configurações (*Z*) e (*E*) de ligação dupla, e *cis* e *trans* isômeros conformacionais. Desta forma, isômeros estereoquímicos únicos, bem como racematos e misturas de enantiômeros, diastereômeros, e isômeros *cis-trans* (de dupla ligação ou conformacional) dos presentes compostos estão dentro do escopo do presente relatório. A não ser que de outra forma indicado, todas as formas tautoméricas dos compostos do presente relatório estão dentro do escopo da invenção.

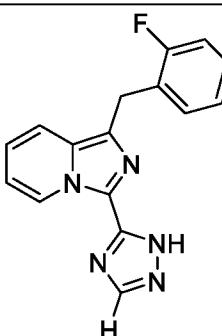
[0026] O presente relatório engloba também compostos rotulados isotopicamente que são idênticos aos mostrados aqui, mas pelo fato de um ou mais átomos serem substituídos por um átomo apresentando uma massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular tal como especificado estão contemplados no escopo da invenção, e seus usos. Isótopos exemplificativos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono,

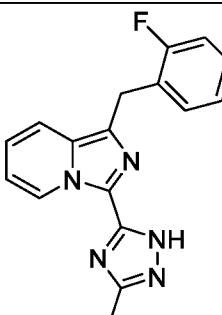
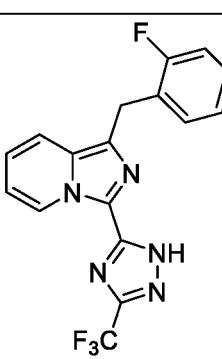
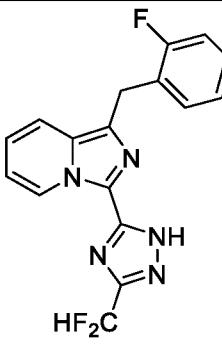
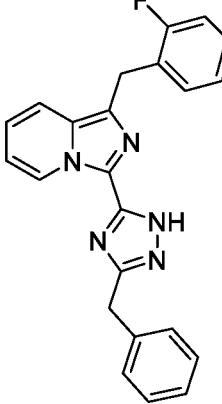
nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, cloro e iodo, tais como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , e ^{125}I , respectivamente. Certos compostos isotopicamente rotulados da presente invenção (por exemplo, os rotulados com ^3H e ^{14}C) são úteis nos ensaios de distribuição de composto e/ou substrato no tecido. Isótopos tritiados (isto é, ^3H) e isótopos de carbono 14 (isto é, ^{14}C) são úteis por sua facilidade de preparação e detecção. Além disto, a substituição com isótopos mais pesados tais como deutério (isto é, ^2H) podem produzir certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica (por exemplo, meia vida *in vivo* aumentada ou requerimentos reduzidos de dosagem) e assim podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Isótopos emissores de pósitron tais como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , e ^{18}F são úteis para estudos de tomografia de emissão de pósitron (PET) para o exame de ocupação de receptor de substrato. Os compostos rotulados isotopicamente da presente invenção podem ser genericamente preparados pelos procedimentos a seguir análogos aos descritos nos Esquemas e/ou nos Exemplos abaixo, pela substituição de um reagente rotulado isotopicamente por um reagente não isotopicamente rotulado.

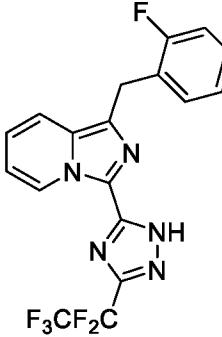
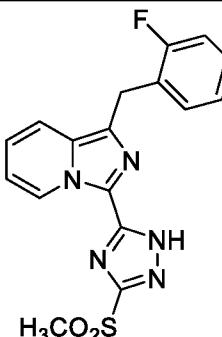
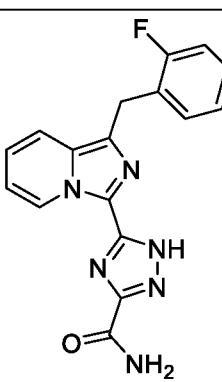
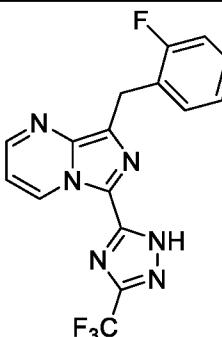
Compostos

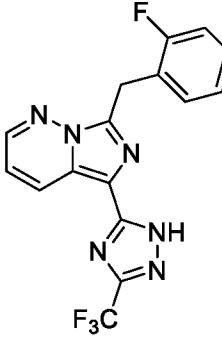
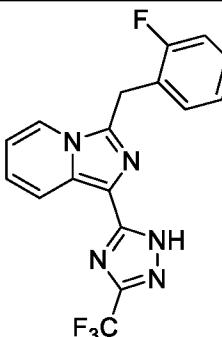
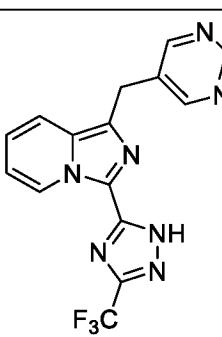
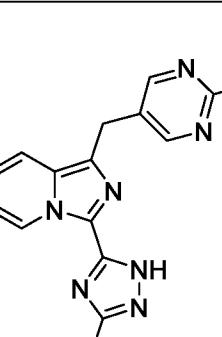
[0027] A presente invenção está direcionada para usos médicos dos compostos da Tabela I, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, composições farmacêuticas e formas de dosagem.

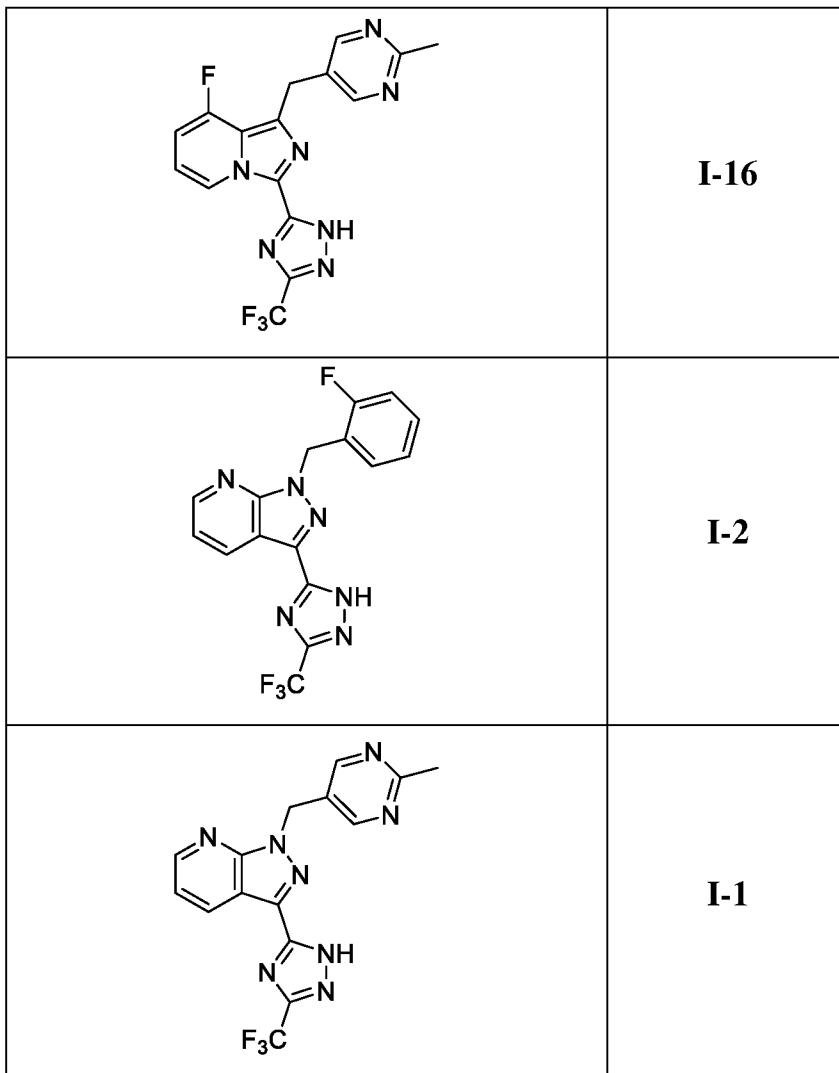
Tabela I

Estrutura	Número do Composto
	I-8

	I-9
	I-3
	I-11
	I-12

	I-13
	I-14
	I-15
	I-7

	I-6
	I-10
	I-5
	I-4



Sais farmaceuticamente aceitáveis

[0028] A frase "sal farmaceuticamente aceitável," tal como utilizada aqui, refere-se a sais orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis de um composto descrito aqui (por exemplo, um composto da Tabela I). Os sais farmaceuticamente aceitáveis de um composto descrito aqui são utilizados em medicina. Sais que não são farmaceuticamente aceitáveis podem, no entanto, serem úteis na preparação de um composto descrito aqui ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste. Um sal farmaceuticamente aceitável pode envolver a inclusão de uma outra molécula como um íon acetato, um íon succinato ou outro contra íon. O contra íon pode ser qualquer radical orgânico ou inorgânico que estabilize a carga no composto parental. Além disto, um sal farmaceuticamente aceitável pode conter

mais de um átomo carregado em sua estrutura. Exemplos em que múltiplos átomos carregados são parte do sal farmaceuticamente aceitável podem ser múltiplos contra íons. Assim, um sal farmaceuticamente aceitável pode conter um ou mais átomos carregados e/ou um ou mais contra íons.

[0029] Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos aqui incluem os derivados dos compostos com ácidos inorgânicos, ácidos orgânicos, bases inorgânicas ou bases orgânicas. Em algumas realizações, os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos. Em outras realizações os sais podem ser preparados a partir da forma livre do composto em uma etapa sintética separada.

[0030] Quando um composto descrito aqui é ácido ou contém um bioisôstero suficientemente ácido, "saís farmaceuticamente aceitáveis" adequados refere-se a sais preparados a partir de bases não tóxicas farmaceuticamente aceitáveis incluindo bases inorgânicas e bases orgânicas. Sais derivados de bases inorgânicas incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, férricos, ferrosos, lítio, magnésio, sais mangânicos, manganosos, potássio, sódio, zinco e semelhantes. Realizações particulares incluem sais de amônio, cálcio, magnésio, potássio e sódio. Sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N₁-dibenziletlenodiamine, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina e semelhantes.

[0031] Quando um composto descrito aqui é básico ou contém um bioisôstero suficientemente básico, os sais podem ser preparados a partir de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Tais ácidos incluem ácido acético, benzenosulfônico, benzóico, canforsulfônico,

cítrico, etanosulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, hidrobrômico, clorídrico, isetiônico, lático, maleico, málico, mandélico, metanosulfônico, múcico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfônico e semelhantes. Realizações particulares incluem ácido cítrico, hidrobrômico, clorídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico e tartárico. Outros sais exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, sais sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato e pamoato (isto é, 1,1'-metíleno-bis-(2-hidroxi-3-naphthoate)).

[0032] A preparação dos sais farmaceuticamente aceitáveis descritos acima e outros sais farmaceuticamente aceitáveis típicos é mais completamente descrita em Berg *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977;66:1-19, incorporado aqui como referência em sua totalidade.

[0033] Em adição aos compostos descritos aqui, seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser também empregados em composições para o tratamento ou prevenção dos distúrbios identificados aqui.

Composições farmacêuticas, formas de dosagem e métodos de administração.

[0034] Os compostos descritos aqui, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser formulados como composições farmacêuticas ou "formulações".

[0035] Uma formulação típica é preparada pela mistura de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um veículo, diluente ou excipiente. Veículos, diluentes e excipientes adequados são bem conhecidos dos técnicos no assunto e incluem materiais tais como carboidratos, ceras, polímeros solúveis e/ou dilatáveis em água, materiais hidrofilicos ou hidrofóbicos, gelatina, óleos, solventes, água, e semelhantes. O veículo, diluente ou excipiente particular utilizado irá depender dos meios e do propósito para os qual um composto descrito aqui está sendo formulado. Os solventes são geralmente selecionados com base em

solventes reconhecidos pelos técnicos no assunto como seguros (GRAS – “Generally Regarded as Safe” – Geralmente Considerados como Seguros) para serem administrados a um mamífero. Em geral, solventes seguros são solventes aquosos não tóxicos tais como água e outros solventes não tóxicos que são solúveis ou miscíveis em água. Solventes aquosos adequados incluem água, etanol, propileno glicol, polietileno glicóis (por exemplo, PEG400, PEG300), etc. e misturas destes. As formulações podem incluir também outros tipos de excipientes tais como um ou mais tampões, agentes estabilizantes, antiaderentes, surfactantes, agentes umectantes, agentes lubrificantes, emulsificantes, ligantes, agentes de suspensão, desintegrantes, cargas, sorbentes, revestimentos (por exemplo, entéricos ou de liberação lenta), conservantes, antioxidantes, agentes de opacidade, deslizantes, auxiliares de processamento, corantes, adoçantes, agentes de perfume, agentes flavorizantes e outros aditivos para prover uma apresentação elegante do fármaco (isto é, um composto descrito aqui ou composição farmacêutica deste) ou auxiliar na fabricação do produto farmacêutico (isto é, medicamento).

[0036] As formulações podem ser preparadas utilizando-se procedimentos de solubilização e mistura convencionais. Por exemplo, uma massa da substância farmacêutica (isto é, um composto descrito aqui, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou uma forma estabilizada do composto, tal como um complexo com um derivado de ciclodextrina ou outro agente de complexação conhecido) é dissolvida em um solvente adequado na presença de um ou mais dos excipientes descritos acima. Um composto apresentando o grau de pureza desejado é opcionalmente misturado com os diluentes, veículos, excipientes ou estabilizantes farmaceuticamente aceitáveis, na forma de uma formulação liofilizada, pó moído ou uma solução aquosa. A formulação pode ser conduzida por mistura à temperatura ambiente no pH apropriado, e no grau desejado de pureza, com veículos fisiologicamente aceitáveis. O pH da formulação depende principalmente do uso particular use e da concentração do composto, mas pode variar de cerca de 3 a cerca de 8. Quando o agente descrito aqui é uma dispersão sólida amorfa formada por um processo solvante, os aditivos podem ser adicionados diretamente à solução de

secagem por aspersão quando da formação da mistura tal como o aditivo sendo dissolvido ou suspendido na solução como uma lama que pode então ser seca por aspersão. Alternativamente, os aditivos podem ser adicionados após o processo de secagem por aspersão de maneira a auxiliar na formação do produto formulado final.

[0037] Um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, é tipicamente formulado em uma forma de dosagem farmacêutica para prover uma dosagem facilmente controlável do fármaco e para possibilitar a conformidade do paciente com o regime prescrito. As formulações farmacêuticas de um composto descrito aqui, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, podem ser preparadas para várias rotas e tipos de administração. Várias formas de dosagem podem existir para o mesmo composto, uma vez que diferentes condições médicas podem justificar diferentes rotas de administração.

[0038] A quantidade do ingrediente ativo que pode ser combinada com o material de veículo para produzir uma forma de dosagem única irá variar dependendo do indivíduo tratado e do modo de administração particular. Por exemplo, uma formulação de liberação no tempo destinada a administração oral a humanos pode conter aproximadamente de 1 a 1000 mg do material ativo composto com uma quantidade apropriada e conveniente do material de veículo que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95% das composições totais (peso:peso). A composição farmacêutica pode ser preparada para prover quantidades facilmente mensuráveis para a administração. Por exemplo, uma solução aquosa destinada a infusão intravenosa pode conter de cerca de 3 a 500 μ g do ingrediente ativo por mililitro da solução de maneira que uma infusão de um volume adequado a uma taxa de cerca de 30 mL/h possa ocorrer. Como uma proposição geral, a quantidade farmaceuticamente efetiva inicial do inibidor administrado será na faixa de cerca de 0,01-100 mg/kg por dose, a saber cerca de 0,1 a 20 mg/kg do peso corporal do paciente por dia, com a faixa inicial típica do composto utilizado sendo de 0,3 a 15 mg/kg/dia.

[0039] O termo “quantidade terapeuticamente efetiva” tal como utilizado

aqui significa a quantidade do composto ativo ou agente farmacêutico que produz a resposta biológica ou medicinal em um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo pesquisado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. A quantidade terapeuticamente ou farmaceuticamente efetiva do composto a ser administrado será orientada por tais considerações, e é a quantidade mínima necessária para melhorar, curar ou tratar a doença ou distúrbio ou um ou mais de seus sintomas.

[0040] As composições farmacêuticas dos compostos na Tabela I serão formuladas, dosadas e administradas em uma maneira, isto é, quantidades, concentrações, cronogramas, curso, veículos e rota de administração, consistentes com a boa prática médica. Fatores para consideração neste contexto incluem o distúrbio particular sendo tratado, o mamífero particular sendo tratado, a condição clínica do paciente individual, a causa do distúrbio, o local de administração do agente, o método de administração, o cronograma de administração, e outros fatores conhecidos dos praticantes de medicina, tais como a idade, peso e resposta do paciente individual.

[0041] O termo “quantidade profilaticamente efetiva” refere-se a uma quantidade efetiva para a prevenção ou redução substancial das chances de aquisição de uma doença ou distúrbio ou na redução da severidade da doença ou distúrbio antes de ser adquirida ou redução da severidade de um ou mais de seus sintomas antes dos sintomas se desenvolverem. Aproximadamente, as medidas profiláticas são divididas em profilaxia *primária* (de maneira a prevenir o desenvolvimento de uma doença) e profilaxia *secundária* (onde a doença já se desenvolveu e o paciente é protegido contra o agravamento deste processo).

[0042] Diluentes, veículos, excipientes e estabilizantes aceitáveis são aqueles não tóxicos aos receptores nas dosagens e concentrações empregadas, e incluem tampões como fosfato, citrato, e outros ácidos orgânicos; antioxidantes incluindo ácido ascórbico e metionina; conservantes (tais como cloreto de octadecildimetilbenzil amônio; cloreto de hexametônio; cloreto de benzalcônio; cloreto de benzetônio; fenol, álcool butílico ou benzílico; alquil parabenos tais

como metil ou propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; e m-cresol); proteínas, tais como albumina de soro, gelatina ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tais como polivinilpirrolidona; aminoácidos tais como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos e outros carboidratos incluindo glicose, manose, ou dextrinas; agentes quelantes tais como EDTA; açúcares tais como sacarose, manitol, trealose ou sorbitol; contra íons formadores de sal tais como sódio; complexos metálicos (por exemplo, complexos de Zn-proteína); e/ou surfactantes não iônicos tais como TWEENTM, PLURONICSTM ou polietileno glicol (PEG). Os ingredientes farmaceuticamente ativos podem ser também inseridos em microcápsulas preparadas, por exemplo, por técnicas de coacervação ou por polimerização interfacial, por exemplo, hidroximetilcelulose ou microcápsulas de gelatina e microcápsulas de poli-(metilmetacílico), respectivamente; em sistemas coloidais de administração de fármaco (por exemplo, lipossomos, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas e nanocápsulas) ou em macro emulsões. Tais técnicas estão descritas em Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edição, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (doravante “Remington's”).

[0043] “Sistemas de liberação controlada de fármaco” fornecem o fármaco ao corpo em uma maneira precisamente controlada para adequar o fármaco e as condições sendo tratadas. O objetivo primário é o de alcançar uma concentração terapêutica do fármaco no local de ação pela duração de tempo desejada. O termo “liberação controlada” é frequentemente utilizado para se referir a uma variedade de métodos que modifica a liberação do fármaco a partir de uma forma de dosagem. Este termo inclui preparações rotuladas como “liberação estendida”, “liberação retardada”, “liberação modificada” ou “liberação sustentada”. Em geral, é possível se prover liberação controlada dos agentes descritos aqui pelo uso de uma ampla variedade de veículos poliméricos e sistemas de liberação controlada incluindo matrizes erodíveis e não erodíveis, dispositivos e controle osmótico, vários dispositivos de reservatório, revestimentos entéricos e dispositivos de controle

multi-particulados.

[0044] “Preparações de liberação sustentada” são as mais aplicações comuns da liberação controlada. Exemplos adequados de preparações de liberação sustentada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o composto, matrizes estas que estão na forma de artigos moldados, por exemplo, filmes, ou microcápsulas. Exemplos de matrizes de liberação sustentada incluem poliésteres, hidrogéis (por exemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) ou poli(álcool vinílico)), polilactídeos (tais como os descritos na patente US 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutâmico e gama-etil-L-glutamato, acetato de etileno-vinil não degradável, copolímeros de ácido lático-ácido glicólico degradáveis e ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[0045] “Preparações de liberação imediata” podem ser também preparadas. O objetivo destas formulações é o de colocar o fármaco na corrente sanguínea e no local de ação tão rápido quanto possível. Por exemplo, para dissolução rápida, a maioria dos tabletes é projetada para ser submetida a desintegração rápida a grânulos e subsequente desagregação para partículas finas. Isto provê uma área superficial maior exposta ao meio de dissolução, resultando em uma taxa de dissolução mais rápida.

[0046] Os agentes descritos aqui podem ser incorporados em um dispositivo de liberação controlada de matriz polimérica erodível ou não erodível. Uma matriz erodível é uma matriz erodível aquosa ou dilatável em água ou solúvel aquosa no sentido de ser ou erodível ou dilatável ou dissolvível em água pura ou requerendo a presença de um ácido ou uma base para ionizar a matriz polimérica suficientemente para causar a erosão ou dissolução. Quando em contato com um meio aquoso de uso, a matriz polimérica erodível embebe água e forma um gel dilatado aquoso ou matriz que aprisiona o agente descrito aqui. A matriz aquosa dilatada se erode, se dilata, se desintegra ou se no meio de uso, controlando assim a liberação de um composto descrito aqui para o ambiente de uso. Um ingrediente desta matriz dilatada em água é um polímero dilatável, erodível, ou solúvel em água, que pode ser descrito genericamente como um osmopolímero, hidrogel ou polímero ou

dilatável em água. Tais polímeros podem ser lineares, ramificados ou reticulados. Os polímeros podem ser homopolímeros ou copolímeros. Em certas realizações, podem ser polímeros sintéticos derivados de monômeros de vinil, acrilato, metacrilato, uretano, éster e óxido. Em outras realizações, podem ser derivados de polímeros de ocorrência natural tais como polissacarídeos (por exemplo, quitina, quitosana, dextrana e pululana; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de alfarroba, goma de tragacanto, carragenanas, goma ghatti, goma guar, goma xantana e escleroglucana), amidos (por exemplo, dextrina e maltodextrina), coloides hidrofílicos (por exemplo, pectina), fosfatídeos (por exemplo, lecitina), alginatos (por exemplo, alginato de amônio, sódio, potássio ou cálcio, alginato de propileno glicol), gelatina, colágeno, e produtos celulósicos. Os produtos celulósicos são polímeros de celulose que foram modificados por reação de pelo menos uma parte dos grupos hidroxil nas unidades repetidas de sacarídeo com um composto para formar um substituinte ligado em éster ou ligado em éter.

[0047] Por exemplo, o produto celulósico etil celulose apresenta um substituinte etil ligado em éter fixado na unidade sacarídica, enquanto que o produto celulósico acetato de celulose apresenta um substituinte acetato ligado em éster. Em certas realizações, os produtos celulósicos para a matriz erodível compreendem produtos celulósicos solúveis em água e erodíveis em água e podem incluir, por exemplo, etil celulose (EC), metiletil celulose (MEC), carboximetil celulose (CMC), CMEC, hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), acetato de celulose (CA), propionato de celulose (CP), butirato de celulose (CB), acetato butirato de celulose (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil metil celulose (HPMC), HPMCP, HPMCAS, hidroxipropil metil celulose acetato trimelitato (HPMCAT), e etilhidroxi etilcelulose (EHEC). Em certas realizações, os produtos celulósicos compreendem vários graus de baixa viscosidade (MW menor ou igual a 50000 daltons, por exemplo, a série E5, E15LV, E50LV e K100LY da Dow MethocelTM) e alta viscosidade (MW acima de 50000 daltons, por exemplo, E4MCR, E10MCR, K4M, K15M e K100M e a série MethocelTM K) HPMC. Outros tipos comercialmente disponíveis de HPMC incluem a série Shin Etsu Metolose

90SH.

[0048] Outros materiais úteis como material de matriz erodível incluem, mas não estão limitados a, pululana, polivinil pirrolidona, álcool polivinílico, polivinil acetato, ésteres de ácido graxo de glicerol, poliacrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros de ácido etacrílico ou ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey) e outros derivados de ácido acrílico tais como homopolímeros e copolímeros de butilmacrilato, metilmacrilato, etilmacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, e cloreto de (trimetilaminoetil) metacrilato.

[0049] Alternativamente, os agentes da presente invenção podem ser administrados por ou incorporados em um dispositivo de matriz não erodível. Em tais dispositivos, um agente descrito aqui é distribuído em uma matriz inerte. O agente é liberado por difusão através da matriz inerte. Exemplos de materiais adequados para a matriz inerte incluem plásticos insolúveis (por exemplo, copolímeros de metil acrilato-metil metacrilato, cloreto de polivinila, polietileno), polímeros hidrofílicos (por exemplo, etil celulose, acetato de celulose, polivinilpirrolidona reticulada (também conhecida como crospovidona)), e compostos graxos (por exemplo, cera de carnaúba, cera microcristalina, e triglicerídeos). Tais dispositivos estão descritos adicionalmente em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a edição (2000).

[0050] Como indicado acima, os agentes descritos aqui podem ser também incorporados em um dispositivo de controle osmótico. Tais dispositivos geralmente incluem um núcleo contendo um ou mais agentes como descritos aqui e um revestimento permeável, não solúvel e não erodível circundando o núcleo que controla a entrada de água no núcleo a partir de um meio aquoso de uso de maneira a causar a liberação do fármaco por extrusão de parte ou todo o núcleo para o meio de uso. Em certas realizações, o revestimento é polimérico, permeável a água e apresenta pelo menos uma porta de liberação. O núcleo do dispositivo osmótico opcionalmente inclui um agente osmótico que atua a partir do meio circundante através de uma membrana semipermeável. O agente osmótico contido no núcleo

deste dispositivo pode ser um polímero dilatável em água hidrofílico ou pode ser um osmógeno, também conhecido como osmoagente. A pressão gerada no dispositivo que força o(s) agente(s) para fora do dispositivo através de um orifício (de um tamanho projetado para minimizar a difusão do soluto enquanto que prevenindo o crescimento de uma cabeça de pressão hidrostática). Exemplos não limitantes de dispositivos de controle osmótico estão descritos no pedido de patente US nº de série 09/495.061.

[0051] A quantidade de polímeros hidrofílicos dilatável em água presentes no núcleo pode variar de cerca de 5 a cerca de 80% em peso (incluindo, por exemplo, 10 a 50% em peso). Exemplos não limitantes de materiais de núcleo incluem polímeros hidrofílicos de vinil e acrílicos, polissacarídeos tais como alginato de cálcio, óxido de polietileno (PEO), polietileno glicol (PEG), polipropileno glicol (PPG), poli (2-hidroxietil metacrilato), poli ácido (acrílico), poli ácido (metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP) e PVP reticulada, álcool polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP e copolímeros de PVA/PVP com monômeros hidrofóbicos tais como metil metacrilato, acetato de vinila e semelhantes, poliuretanos hidrofílicos contendo grandes blocos de PEO, croscarmelose sódica, carragenana, hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metil celulose (HPMC), carboximetil celulose (CMC) e carboxietil celulose (CEC), alginato de sódio, policarbofil, gelatina, goma xantana e amido glicolato de sódio. Outros materiais incluem hidrogéis compreendendo redes que se interpenetram de polímeros que podem ser formadas pela adição ou por polimerização por condensação, os componentes dos quais podem compreender monômeros hidrofílicos e hidrofóbicos tais como os mencionados. Polímeros hidrofílicos dilatáveis em água incluem, mas não estão limitados a, PEO, PEG, PVP, croscarmelose sódica, HPMC, amido glicolato de sódio, ácido poliacrílico e versões reticuladas ou misturas destes.

[0052] O núcleo pode incluir também um osmógeno (ou osmoagente). A quantidade de osmógeno presente no núcleo pode variar de cerca de 2 a cerca de 70% em peso (incluindo, por exemplo, de 10 a 50% em peso). Classes típicas de

osmógenos adequados são ácidos orgânicos, sais e açúcares solúveis em água que sejam capazes de embeberem água para, desta forma, efetuar um gradiente de pressão osmótica através da barreira do revestimento circundante. Osmógenos típicos úteis incluem, mas não estão limitados a, sulfato de magnésio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, cloreto de sódio, cloreto de lítio, sulfato de potássio, carbonato de sódio, sulfeto de sódio, sulfato de lítio, cloreto de potássio, sulfato de sódio, manitol, xilitol, ureia, sorbitol, inositol, rafinose, sacarose, glicose, frutose, lactose, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico e misturas destes. Em certas realizações, o osmógeno é glicose, lactose, sacarose, manitol, xilitol, cloreto de sódio, incluindo combinações destes.

[0053] A taxa de liberação do fármaco é controlada por fatores tais como a permeabilidade e espessura do revestimento, a pressão osmótica da camada contendo fármaco, o grau de hidrofilicidade da camada de hidrogel, e a área superficial do dispositivo. Os técnicos no assunto irão observar que aumentando a espessura do revestimento irá reduzir a taxa de liberação, enquanto que qualquer um dos seguintes irá aumentar a taxa de liberação: aumento da permeabilidade do revestimento; aumento da hidrofilicidade da camada de hidrogel; aumento da pressão osmótica da camada contendo o fármaco; ou aumento da área superficial do dispositivo.

[0054] Em certas realizações, o arraste de partículas dos agentes descritos aqui no fluido de extrusão durante a operação de tal dispositivo osmótico é desejável. Para as partículas serem bem arrastadas, a forma do fármaco é dispersa no fluido antes das partículas terem uma oportunidade de sedimentar no núcleo do tablete. Um meio de se obter isto é pela adição de um desintegrante que serve para quebrar o núcleo comprimido em seus componentes particulados. Exemplos não limitantes de desintegrantes padrão incluem materiais tais como amido glicolato de sódio (por exemplo, ExplotabTM CLV), celulose microcristalina (por exemplo, AvicelTM), celulose silicificada microcristalina (por exemplo, ProSolvTM) e croscarmelose sódica (por exemplo, Ac-Di-SolTM), e outros desintegrantes conhecidos dos técnicos no assunto. Dependendo da formulação particular, alguns

desintegrantes funcionam melhor que outros. Vários desintegrantes tendem a formar géis conforme se embebem com água, impedindo assim a liberação do fármaco do dispositivo. Desintegrantes não gelificantes, não dilatáveis provêm uma dispersão mais rápida das partículas de fármaco no interior do núcleo conforme a água entra no núcleo. Em certas realizações, os desintegrantes não gelificantes e não dilatáveis são resinas, por exemplo, resinas de troca iônica. Em uma realização, a resina é a AmberliteTM IRP 88 (disponível da Rohm and Haas, Philadelphia, PA). Quando utilizado, o desintegrante está presente em quantidades variando de cerca de 1-25% do agente do núcleo.

[0055] Um outro exemplo de um dispositivo osmótico é uma cápsula osmótica. A carcaça de cápsula ou parte da carcaça da cápsula pode ser semipermeável. A cápsula pode ser preenchida ou com um pó ou um líquido consistindo em um agente descrito aqui, excipientes que embebem água para prover o potencial osmótico, e/ou um polímero dilatável em água ou, opcionalmente, agentes de solubilização. O núcleo da cápsula pode ser também feito de tal forma que apresente um agente de camada dupla ou multicamada análogo às geometrias de camada dupla, tripla ou concêntrica descritas acima.

[0056] Uma outra classe de dispositivo osmótico útil nesta invenção compreende tabletes dilatáveis revestidos, por exemplo, como descritos no documento EP 378404. Os tabletes dilatáveis revestidos compreendem um núcleo de tablete compreendendo um agente descrito aqui e um material de dilatação, preferivelmente a um polímero hidrofílico, revestido com uma membrana, que contém orifícios, ou poros, através dos quais, no meio de uso aquoso, o polímero hidrofílico pode ser extrudado e carregar para fora o agente. Alternativamente, a membrana pode conter porosigens solúveis em água polimérica de baixo peso molecular. Porosigens se dissolvem no meio de uso aquoso, provendo poros através dos quais o polímero hidrofílico e agente podem ser extrudados. Exemplos de porosigens são polímeros solúveis em água tal como HPMC, PEG, e compostos de baixo peso molecular tais como glicerol, sacarose, glicose, e cloreto de sódio. Em adição, os poros podem ser formados no revestimento pela perfuração de

orifícios no revestimento utilizando-se um laser ou outro meio mecânico. Nesta classe de dispositivos osmóticos, o material de membrana pode compreender qualquer polímero formador de filme, incluindo polímeros que sejam permeáveis ou impermeáveis a água, desde que a membrana depositada no núcleo do tablete seja porosa ou contenha porosagens solúveis em água ou possuam um orifício macroscópico para a entrada de água e liberação do fármaco. Realizações desta classe de dispositivos de liberação sustentada podem ser também em multicamadas, como descrito, por exemplo, no documento EP 378404.

[0057] Quando um agente descrito aqui é um líquido ou óleo, tal como uma formulação de veículo lipídico, por exemplo, como descrito no documento WO 05/011634, o dispositivo osmótico de liberação controlada pode compreender uma cápsula de soft-gel ou gelatina formada com uma parede compósita e compreendendo a formulação líquida em que a parede compreende uma camada barreira formada sobre a superfície externa da cápsula, uma camada expansível formada sobre a camada barreira e uma camada semipermeável formada sobre a camada expansível. Uma porta de liberação conecta a formulação líquida com o meio de uso aquoso. Tais dispositivos são descritos, por exemplo, nas patentes US 6419952, US 6342249, US 5324280, US 4672850, US 4627850, US 4203440, e US 3995631.

[0058] Como adicionalmente mencionado acima, os agentes descritos aqui podem ser providos na forma de micropartículas, geralmente variando em tamanho de cerca de 10 µm a cerca de 2 mm (incluindo, por exemplo, de cerca de 100 µm a 1 mm de diâmetro). Tais multipartículas podem ser embaladas, por exemplo, em uma cápsula tal como uma cápsula de gelatina ou uma cápsula formada a partir de um polímero solúvel em água tal como HPMCAS, HPMC ou amido; dosado como uma suspensão ou lama em um líquido; ou podem ser formadas em um tablete, caplet, ou pílula por compressão ou outros processos conhecidos na técnica. Tais multipartículas podem ser feitas por qualquer processo conhecido, tal como processos de granulação a úmido e a seco, extrusão/esferonização, compactação com cilindro, descongelamento-congelamento ou por revestimento por aspersão.

Por exemplo, em processos de granulação a úmido e a seco, o agente descrito aqui e excipientes opcionais podem ser granulados para formar multipartículas do tamanho desejado.

[0059] Os agentes podem ser incorporados em microemulsões, que geralmente são termodinamicamente estáveis, dispersões isotropicamente claras de dois líquidos imiscíveis, tais como óleo e água, estabilizadas por um filme interfacial de moléculas de surfactante (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York: Marcel Dekker, 1992, volume 9). Para a preparação de microemulsões, são necessários surfactante (emulsificante), co-surfactante (co-emulsificante), uma fase oleosa e uma fase aquosa. Surfactantes adequados incluem quaisquer surfactantes que sejam úteis na preparação de emulsões, por exemplo, emulsificantes que sejam tipicamente utilizados na preparação de cremes. O co-surfactante (ou "co-emulsificante") é geralmente selecionado do grupo de derivados de poliglicerol, derivados de glicerol e álcoois graxos. As combinações emulsificante/co-emulsificante preferidas são geralmente, embora não necessariamente, selecionadas do grupo consistindo em: gliceril monoestearato e polioxietileno estearato; polietileno glicol e etileno glicol palmitoestearato; e triglicerídeos caprílicos e cápricos e oleoil macrogolglicerídeos. A fase aquosa inclui não apenas água, mas também, tipicamente, tampões, glicose, propileno glicol, polietileno glicóis (preferivelmente polietileno glicóis de baixo peso molecular, por exemplo, PEG 300 e PEG 400), e/ou glicerol, e semelhantes, enquanto que a fase oleosa irá compreender geralmente, por exemplo, ésteres de ácido graxo, óleos vegetais modificados, misturas de mono, di e triglicerídeos, mono e di-ésteres de PEG (por exemplo, oleoil macrogol glicerídeos), etc.

[0060] Os compostos descritos aqui podem ser incorporados em formulações de nanopartícula, nanoesfera e nanocápsula farmaceuticamente aceitáveis (Delie e Blanco-Prieto, 2005, Molecule 10:65-80). Nanocápsulas podem em geral aprisionar compostos de forma estável e reproduzível. De maneira a se evitar efeitos colaterais devidos à sobrecarga polimérica intracelular, partículas ultrafinas (com tamanho em torno de 0,1 µm) podem ser projetadas utilizando-se polímeros

capazes de serem degradados *in vivo* (por exemplo, nanopartículas biodegradáveis de polialquil-cianoacrilato). Tais partículas estão descritas no estado da técnica

[0061] Dispositivos implantáveis revestidos com um composto desta invenção são uma outra realização da presente invenção. Os compostos podem ser revestidos também nos dispositivos médicos implantáveis, tais como esferas, ou co-formulados com um polímero ou outra molécula, de maneira a prover um "drug depot", permitindo assim que o fármaco seja liberado durante um período de tempo mais longo que a administração de uma solução aquosa do fármaco. Revestimentos adequados e a preparação geral dos dispositivos implantáveis revestidos estão descritos nas patentes US 6.099.562; 5.886.026 e 5.304.121. Os revestimentos são tipicamente materiais poliméricos biocompatíveis tais como um polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietileno glicol, ácido polilático, acetato de etileno vinil e misturas destes. Os revestimentos podem ser opcionalmente cobertos adicionalmente por um revestimento superior adequado de fluorsilicone, polissacarídeos, polietileno glicol, fosfolipídeos ou combinações destes para conferir características de liberação controlada à composição.

[0062] As formulações incluem as adequadas para as rotas de administração detalhadas aqui. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer dos métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica. Técnicas e formulações são encontradas genericamente em Remington's. Tais métodos incluem a etapa de colocar em associação o ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em general, as formulações são preparadas pela colocação uniforme e íntima em associação com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se necessário, formatação do produto.

[0063] Os termos "administrar" ou "administração" com referência a um composto, composição ou formulação da invenção significam a introdução do composto no sistema do animal que necessita de tratamento. Quando um composto da invenção é provido em combinação com um ou mais outros agentes ativos, "administração" e suas variantes são entendidos como incluindo a introdução do

composto e de outros agentes ativos.

[0064] As composições descritas aqui podem ser administradas sistematicamente ou localmente, por exemplo, oralmente (por exemplo, utilizando-se cápsulas, pós, soluções, suspensões, tabletes, tabletes sublinguais e semelhantes), por inalação (por exemplo, com um aerossol, gás, inalador, nebulizador ou semelhante), ao ouvido (por exemplo, utilizando-se gotas para ouvido), topicamente (por exemplo, utilizando-se cremes, géis, linimentos, loções, ungamentos, pastas, emplastos transdérmicos, etc.), por via oftálmica (por exemplo, com colírios, géis oftálmicos, ungamentos oftálmicos), por via retal (por exemplo, utilizando-se enemas ou supositórios), por via nasal, bucal, vaginal (por exemplo, utilizando-se duchas, dispositivos intrauterinos, supositórios vaginais, anéis vaginais ou tabletes, etc.), por meio de um reservatório implantado ou semelhante, ou por via parenteral dependendo da severidade e tipo de doença sendo tratada. O termo "parenteral", tal como utilizado aqui, inclui, mas não se limita a, técnicas de injeção ou infusão subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intra-sinoviais, intraesternais, intratecais, intra-hepáticas, intralesionais e intracranianas. Preferivelmente, as composições são administradas oralmente, por via intraperitoneal ou intravenosa.

[0065] As composições farmacêuticas descritas aqui podem ser administradas oralmente em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas não se limitando a, cápsulas, tabletes, suspensões ou soluções aquosas. Formas de dosagem líquida para administração oral incluem, mas não estão limitadas a, emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Em adição aos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente utilizados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleo de semente de algodão, de amendoim, de milho, de germe, de oliva, de rícino e de gergelim), glicerol, álcool

tetrahidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitana, e misturas destes. Além dos diluentes inertes, as composições orais podem incluir também adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, adoçantes, flavorizantes e agentes perfumantes.

[0066] Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, tabletes, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável inerte tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou (a) cargas ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, (b) ligantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose, e acácia, (c) umectantes tais como glicerol, (d) agentes desintegrantes tais como agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, (e) agentes de retardo de solução tais como parafina, (f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, (g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e glicerol monoestearato, (h) absorventes tais como caulino e argila bentonita, e (i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas destes. Tabletes podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas incluindo microencapsulação de maneira a mascarar gosto desagradável ou para retardar a desintegração e adsorção no trato gastrointestinal e, desta forma, prover uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, pode ser empregado um material de retardo no tempo tal como gliceril monoestearato ou gliceril diestearato separadamente ou com uma cera. Um material de mascaramento de gosto solúvel em água tal como hidroxipropil-metilcelulose ou hidroxipropil-celulose pode ser empregado.

[0067] Formulações de um composto descrito aqui que são adequadas para administração oral podem ser preparadas como unidades discretas tais como tabletes, pílulas, troches, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, por exemplo, cápsulas de gelatina,

xaropes ou elixires. As formulações de um composto destinadas a uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a manufatura de composições farmacêuticas.

[0068] Tabletes comprimidos podem ser preparados por compressão em uma máquina adequada do ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um ligante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agente ativo de superfície ou agente dispersante. Tabletes moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do ingrediente ativo pulverizado umedecido com um diluente líquido inerte.

[0069] Formulações para uso oral podem ser também preparadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente ativo é misturado com um veículo solúvel em água tal como polietilenoglicol ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida, ou óleo de oliva.

[0070] Os compostos ativos podem estar na forma micro encapsulada com um ou mais excipientes como notado acima.

[0071] Quando são requeridas suspensões aquosas para uso oral use, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes ou de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes e/ou flavorizantes podem ser adicionados. Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem conter também um agente demulcente, um agente conservante, flavorizante e corante e antioxidantes.

[0072] Formas injetáveis estéreis das composições descritas aqui (por exemplo, para administração parenteral) podem ser suspensões aquosas ou oleosas. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas utilizando-se agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode ser também uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por

exemplo, como uma solução em 1,3-butanediol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Em adição, óleos estéreis fixos são convenientemente empregados como solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo ameno pode ser empregado incluindo mono ou di-glicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tais como ácido oleico e seus derivados glicerídicos são úteis na preparação de um injetável, como são óleos farmaceuticamente aceitáveis naturais, tais como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas podem conter também um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, tal como carboximetil celulose ou agentes dispersantes similares que são comumente utilizados nas formulações de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros surfactantes comumente utilizados, tais como Tweens, Spans e outros agentes emulsificantes ou amplificadores de biodisponibilidade que são comumente utilizados na manufatura de sólidos, líquidos, ou outras formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis podem ser também utilizados para os propósitos de formulações injetáveis.

[0073] Suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão de um composto descrito aqui em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes tais como os apresentados acima, e agentes flavorizantes podem ser adicionados para prover uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante tal como hidroxianisol butilado ou alfa-tocoferol.

[0074] Suspensões aquosas de um composto descrito aqui contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a manufatura de suspensões aquosas. Tais excipientes incluem um agente de suspensão, tais como carboximetilcelulose de sódio, croscarmelose, povidona, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto

e coma acácia, e agentes dispersantes ou umectantes tais como fosfatídeo de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto de condensação de um óxido de alquíleno com um ácido graxo (por exemplo, estearato de polioxietíleno), u produto de condensação de óxido de etíleno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol), um produto de condensação de óxido de etíleno com um éster parcial derivado de u ácido graxo e um anidrido de hexitol (por exemplo, polioxietíleno sorbitano monoleato). A suspensão aquosa pode conter também um ou mais conservantes tais como p-hidroxi-benzoato de etila ou de n-propila, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes flavorizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

[0075] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

[0076] De maneira a prolongar o efeito de um composto descrito aqui, é frequentemente desejável se desacelerar a absorção do composto a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção do composto depende então de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal ou da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de um composto administrado por via parenteral é conseguida pela dissolução ou suspensão do composto em um veículo oleoso. Formas de depot injetáveis são feitas pela formação de matrizes micro encapsuladas do composto em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da proporção do composto para o polímero e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação do composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis em depot são também preparadas pelo aprisionamento do composto em lipossomos ou microemulsões que sejam compatíveis com os tecidos corporais.

[0077] As soluções ou microemulsões injetáveis podem ser introduzidas na corrente sanguínea de um paciente por injeção em bolus local. Alternativamente, pode ser vantajoso se administrar a solução ou micro emulsão de tal forma a manter uma concentração circulante constante do composto em questão. De maneira a manter tal concentração constante, um dispositivo de liberação intravenosa contínua pode ser utilizado. Um exemplo de tal dispositivo é a bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

[0078] Composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados pela mistura dos compostos descritos aqui com excipientes ou veículos adequados não irritantes tais como manteiga de cacau, cera de abelha, polietileno glicol ou uma cera de supositório que sejam sólidos à temperatura ambiente, mas líquidos à temperatura corporal e, desta forma, derretam no reto ou na cavidade vaginal e liberem o composto ativo. Outras formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays.

[0079] As composições farmacêuticas descritas aqui podem ser também administradas topicalmente, especialmente quando o alvo do tratamento inclui áreas ou órgãos prontamente acessíveis por aplicação tópica, incluindo doenças dos olhos, do ouvido, da pele ou do trato intestinal inferior. Formulações tópicas adequadas são prontamente preparadas para cada uma destas áreas ou órgãos.

[0080] Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto descrito aqui incluem ungues, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou emplastos. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários conforme requeridos. Formulação oftálmica, gotas para ouvido e colírios são também contemplados como estando dentro do escopo desta invenção. Adicionalmente, a presente invenção contempla o uso de emplastos transdérmicos, que têm a vantagem de prover liberação controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas pela dissolução ou dispersão do composto no meio apropriado. Amplificadores de absorção podem

ser utilizados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada ou pelo provimento de uma membrana controladora de taxa ou pela dispersão do composto em uma matriz polimérica ou gel. A aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser efetuada em uma formulação de supositório retal (ver acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastros transdérmicos tópicos também podem ser utilizados.

[0081] Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um unguento adequado contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Os veículos para administração tópica dos compostos desta invenção incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção adequada ou creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Veículos adequados incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, sorbitana monoestearato, polissorbato 60, cera de ésteres cetílicos, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

[0082] Para uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina isotônica estéril com, pH ajustado, ou, preferivelmente, como soluções em solução salina isotônica estéril com pH ajustado, com ou sem um conservante tal como cloreto de benzalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas sem um unguento tal como petrolato. Para o tratamento dos olhos ou outros tecidos externos, por exemplo, boca e pele, as formulações podem ser aplicadas como um unguento ou creme tópico contendo o(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma quantidade de, por exemplo, 0,075 a 20% em peso. Quando formulados em um unguento, os ingredientes ativos podem ser empregados com uma base de unguento a base de óleo, parafina ou miscível em água.

[0083] Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com uma base de creme óleo-em-água. Se desejado, a fase aquosa da

base do creme pode incluir um álcool poliídrico, isto é, um álcool contendo dois ou mais grupos hidroxila tais como propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol (incluindo PEG 400) e misturas destes. As formulações tópicas podem desejavelmente incluir um composto que aumenta a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou outras áreas afetadas. Exemplos de tais amplificadores de penetração dérmica incluem dimetil sulfóxido e análogos relacionados.

[0084] A fase oleosa das emulsões preparadas utilizando-se um composto descrito aqui pode ser constituída de ingredientes conhecidos de maneira conhecida. Embora a fase possa compreender meramente um emulsificante (de outra forma conhecido como um emulgente), é desejável que compreenda uma mistura de pelo menos um emulsificante com uma gordura ou um óleo ou com ambos. Um emulsificante hidrofilico pode ser incluído juntamente com um emulsificante lipofílico que atua como um estabilizante. Em algumas realizações, o emulsificante inclui tanto um óleo quanto uma gordura. Em conjunto, o(s) emulsificante(s) com ou sem estabilizante(s) constituem a assim chamada cera emulsificante, e a cera em conjunto com o óleo e a gordura constituem o assim chamado unguento emulsificante que forma a fase dispersa oleosa das formulações em creme. Emulgentes e estabilizantes de emulsão adequados para uso na formulação de um composto descrito aqui incluem TweenTM-60, SpanTM-80, álcool cetostearílico, álcool benzílico, álcool miristílico, gliceril monoestearato e lauril sulfato de sódio.

[0085] As composições farmacêuticas podem ser também administradas por aerossol nasal ou por inalação. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorcarbonos, e/ou outros agentes de solubilização ou dispersão convencionais. Formulações adequadas para administração intrapulmonar ou nasal apresentam um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 0,1 a 500 micras (incluindo partículas em uma faixa entre 0,1 e 500 micras em incrementos tais como 0,5, 1, 30,

35 micras, etc.) que são administradas por inalação rápida através da passagem nasal ou por inalação através da boca de tal forma a alcançar os sacos alveolares.

[0086] A composição farmacêutica (ou formulação) para uso pode ser embalada de uma variedade de formas dependendo do método utilizado para a administração do fármaco. Geralmente, um artigo para distribuição inclui um recipiente contendo depositado nele a formulação farmacêutica em uma forma apropriada. Recipientes adequados são bem conhecidos dos técnicos no assunto e incluem materiais tais como garrafas (plásticas e de vidro), saches, ampolas, bolsas plásticas, cilindros metálicos, e semelhantes. O recipiente pode incluir também uma montagem inviolável para prevenir o acesso indiscreto aos conteúdos da embalagem. Em adição, o recipiente contém depositado nele um rótulo que descreve os conteúdos do recipiente. O rótulo pode incluir também avisos apropriados.

[0087] As formulações podem ser embaladas em recipientes de dose única ou multi-doses, por exemplo, ampolas e frascos selados, e podem ser armazenadas em uma condição de liofilização requerendo apenas a adição do veículo estéril líquido, por exemplo, água, para injeção imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões para injeção extemporâneas são preparadas a partir de pó, grânulos e tabletes estéreis do tipo previamente descrito. Formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose diária e/ou uma sub-dose unitária diária, conforme dito acima, ou uma fração apropriada desta, do ingrediente ativo.

[0088] Em um outro aspecto, um composto descrito aqui ou um sal farmaceuticamente aceitável deste pode ser formulado em uma composição veterinária compreendendo um veículo veterinário. Veículos veterinários são materiais úteis para o propósito de administração da composição e podem ser materiais sólidos, líquidos ou gasosos que são de outra forma inertes na técnica veterinária e são compatíveis com o ingrediente ativo. Estas composições veterinárias podem ser administradas por via parenteral, oral ou qualquer outra rota desejada.

Métodos terapêuticos

[0089] A presente invenção está direcionada para um método de tratamento ou prevenção de uma doença, condição de saúde ou distúrbio do SNC em um indivíduo necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração, em uma terapia separada ou de combinação, de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste ao indivíduo, onde o composto é selecionado dos mostrados na Tabela I.

[0090] A invenção está também direcionada para uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável. A invenção está também direcionada para uma forma de dosagem compreendendo a dita composição farmacêutica.

[0091] A invenção está também direcionada para um método para o tratamento ou prevenção de uma doença, condição de saúde ou distúrbio do SNC em um indivíduo necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração, em uma terapia separada ou de combinação, de uma composição farmacêutica ou forma de dosagem compreendendo um composto mostrado na Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0092] A invenção está adicionalmente direcionada para o uso de um estimulante de sGC mostrado na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo, para o tratamento de uma doença do SNC.

[0093] A invenção está adicionalmente direcionada para um estimulante de sGC ou uma composição farmacêutica ou forma de dosagem o compreendendo, para uso no tratamento de uma doença do SNC, onde o estimulante de sGC é um mostrado na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0094] Em outras realizações, os compostos descritos aqui são estimulantes de sGC que podem ser úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios caracterizados por neuroinflamação aumentada. Uma realização da invenção é um método para a redução de neuroinflamação em um indivíduo necessitando de tal tratamento pela administração ao indivíduo de qualquer um dos compostos

mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo.

[0095] Em outras realizações, os compostos descritos aqui são estimulantes de sGC que podem ser úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios caracterizados por neurotoxicidade aumentada. Uma realização da invenção é um método para a redução da neurotoxicidade em um indivíduo necessitando de tal tratamento pela administração ao indivíduo qualquer um dos compostos mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo.

[0096] Em outras realizações, os compostos descritos aqui são estimulantes de sGC que podem ser úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios caracterizados por neurorregeneração comprometida. Uma realização da invenção é um método para restaurar a neurorregeneração em um indivíduo necessitando de tal tratamento pela administração ao indivíduo de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo.

[0097] Em outras realizações, os compostos descritos aqui são estimulantes de sGC que podem ser úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios caracterizados pela função sináptica comprometida. Uma realização da invenção é um método para restaurar a função sináptica em um indivíduo necessitando de tal tratamento pela administração ao indivíduo de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo.

[0098] Em outras realizações, os compostos descritos aqui são estimulantes de sGC que podem ser úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios caracterizados por neurotransmissores sub-regulados. Uma realização da invenção é um método para normalizar o neurotransmissor em um indivíduo necessitando de tal tratamento pela administração ao indivíduo de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo.

Especificamente, a doença é a doença de Alzheimer. Especificamente, a doença é demência mista.

[0099] Em outras realizações, os compostos descritos aqui são estimulantes de sGC que podem ser úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios caracterizados por fluxo sanguíneo cerebral comprometido. Uma realização da invenção é um método para a restauração do fluxo sanguíneo cerebral em um indivíduo necessitando de tal tratamento pela administração ao indivíduo de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo. Especificamente, a doença é a Demência Vascular ou Doença de Alzheimer. Especificamente, a doença é Demência Mista. Em outras realizações o distúrbio do SNC é selecionado de lesão traumática (fechada ou aberta, lesões penetrantes na cabeça), lesão cerebral traumática (TBI), ou lesão não traumática (derrame (em particular, derrame isquêmico), aneurisma, hipoxia) ao cérebro ou comprometimento cognitivo ou disfunção resultante de lesões cerebrais ou distúrbios neurodegenerativos.

[00100] Em outras realizações, os compostos descritos aqui são estimulantes de sGC que podem ser úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios caracterizados por neurodegeneração aumentada. Uma realização da invenção é um método para reduzir a neurodegeneração em um indivíduo necessitando de tal tratamento pela administração ao indivíduo de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo.

[00101] Em outras realizações, os compostos descritos aqui estimulantes de sGC são neuroprotetores. Em particular, os compostos mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo podem ser úteis na proteção de neurônios em um indivíduo necessitando de tal tratamento.

[00102] Em outras realizações, os compostos descritos aqui são estimulantes de sGC que podem ser úteis na prevenção e/ou tratamento de indicações de dor

órfã. Uma realização da invenção é um método para o tratamento de uma indicação de dor órfã em um indivíduo necessitando de tal tratamento pela administração ao indivíduo de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem o compreendendo. Em particular, a indicação de dor órfã é selecionada de miotomia responsiva a acetazolamida, síndrome da sensibilização de autoeritrócito, doença autossômica dominante de Charcot-Marie-Tooth tipo 2V, doença autossômica dominante intermediária de Charcot-Marie-Tooth com dor neuropática, distrofia muscular autossômica recessiva do cinturão tipo 2A, insensibilidade congênita à dor associada a canelopatia, dor crônica requerendo analgesia intraespinhal, síndrome da dor regional complexa, síndrome da dor regional complexa tipo 1, síndrome da dor regional complexa tipo 2, insensibilidade congênita à dor com hiperidrose, insensibioidade congênita à dor com desabilidade intelectual severa, síndrome da insensibilidade congênita à dor por hipoidrose, ceratoderma palmoplantardifuso com fissuras doloridas, síndrome da dor episódica familiar, síndrome da dor episódica familiar com envolvimento predominante do membro inferior, síndrome da dor episódica familiar com envolvimento predominante do corpo superior, calosidades doloridas hereditárias, neuropatia sensorial e autonômica hereditária tipo 4, neuropatia sensorial e autonômica hereditária tipo 5, neuropatia sensorial e autonômica hereditária tipo 7, cistite intersticial, síndrome do hábito neurofibromas-marfanóide dolorido orbital e sistêmico, distúrbio da dor extrema paroxismal, dor facial idiopática persistente, defeitos da calpaína qualitativos ou quantitativos, e síndrome de Tolosa-Hunt.

[00103] Em outras realizações, os compostos descritos aqui são estimulantes de sGC que podem ser úteis na prevenção e/ou tratamento de mal da altitude (montanha), doença do vaso pequeno cerebral, vasculite cerebral, vaso espasmo cerebral, encefalopatia hepática, moyamoya, disfagia de Parkinson, ataxia telangiectásia, distúrbio do espectro do autismo, fatiga crônica, encefalopatia traumática crônica (CTE), comprometimento cognitivo associado com diabetes, comprometimento cognitivo associado com Esclerose múltipla, comprometimento

cognitivo associado com apneia do sono obstrutiva, comprometimento cognitivo associado com esquizofrenia (CIAS), comprometimento cognitivo associado com célula falciforme, concussão, retinopatia, retinopatia diabética (incluindo proliferativa e não proliferativa), disfagia, fibrose ocular, Doença de Fabry, Doença de Gaucher, glioblastoma, inflamação cerebral causada por malária cerebral (SoC), inflamação cerebral causada por doença infecciosa, desabilidade intelectual, neovascularização coroidal miópica, neuromielite ótica, dor neuropática com esclerose múltipla, dor neuropática com herpes (herpes zoster), dor neuropática com cirurgia da coluna vertebral, demência de Parkinson, neuropatias periféricas e autonômicas, degeneração da retina periférica, síndrome do estresse pós-traumático, neuralgia pós-herética, demência pós-operatória, vitreoretinopatia proliferativa, fibrose cerebral induzida por radiação, radiculopatia, epilepsia refratária, oclusão da veia da retina, lesão da medula espinhal, atrofia muscular da coluna vertebral, subluxações da coluna vertebral, tauopatias, e degeneração macular úmida relacionada à idade.

[00104] As doenças do SNC que podem se beneficiar do tratamento com um estimulante de sGC da invenção são as doenças do SNC em que um aumento na concentração de NO ou um aumento na concentração de cGMP ou ambas, ou uma sobre-regulação da rota de NO pode ser desejável.

[00105] Os compostos descritos aqui, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis destes, como estimulantes de sGC que são capazes de cruzar a barreira sangue-cérebro, são úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças do SNC, condições e distúrbios que podem ser beneficiar do estímulo de sGC no cérebro.

[00106] Em algumas realizações, a doença, condição de saúde ou distúrbio do SNC é selecionado de doença de Alzheimer (AD), esclerose lateral amiotrófica (ALS ou doença de Lou Gehrig), síndrome de Down, demência, demência vascular (VD), comprometimento cognitivo vascular, demência mista, demência de Binswanger (encefalopatia aterosclerótica subcortical), arteriopatia dominante autossômica cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL ou síndrome de CADASIL), degeneração ou demência frontotemporal lobar, demência

associada a HIV (incluindo comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI), distúrbio neurocognitivo menor (MND), e demência associada a HIV (HAD) (também chamada de demência complexa da AIDS [ADC] ou encefalopatia por HIV), demência do corpo de Lewy, demência pré-senil (comprometimento cognitivo brando ou MCI), glaucoma, doença de Huntingtons (ou coreia de Huntington, HD), esclerose múltipla (MS) (incluindo síndrome isolada clinicamente (CIS), MS recorrente-remitente (RRMS), MS progressiva primária (PPMS), e MS progressiva secundária (SPMS), atrofia do sistema múltiplo (MSA), doença de Parkinson (PD), Parkinsonismo Plus, ataxias espinocerebelares, doença de Steele-Richardson-Olszewski (paralisia supranuclear progressiva), distúrbio do déficit de atenção (ADD) e distúrbio da hiperatividade e déficit de atenção (ADHD).

[00107] Em outras realizações, a doença, condição de saúde ou distúrbio é um distúrbio do SNC ou condição selecionada de doença de Alzheimer ou pré-doença de Alzheimer, doença de Alzheimer de branda a moderada ou doença de Alzheimer de moderada a severa.

[00108] Em outras realizações, o distúrbio do SNC é selecionado de lesões penetrantes da cabeça ou traumáticas (fechadas ou abertas), lesão cerebral traumática (TBI), incluindo, por exemplo, concussões e encefalopatia traumática crônica (CTE)), lesão não traumática no cérebro (por exemplo, derrame (incluindo derrame isquêmico), aneurisma, hipoxia) ou comprometimento cognitivo ou disfunção resultante de lesões cerebrais ou distúrbios neurodegenerativos.

[00109] Em outras realizações, a doença ou distúrbio do SNC é selecionado de uma distonia, incluindo por exemplo, distonia generalizada, focal, segmental, sexual, intermediária, genética/primária ou reação distônica aguda; ou uma discinesia, incluindo por exemplo, discinesia aguda, crônica/tardia e não motora e induzida por levo-dopa (LID).

[00110] Em outras realizações, a doença ou distúrbio do SNC é selecionado de distúrbios caracterizados por uma redução relativa na plasticidade sináptica e nos processos sinápticos incluindo, por exemplo, Fragile X, distúrbio de Rhett, síndrome de Williams, síndrome de Renpenning, distúrbios do espectro do autismo

(ASD), autismo, síndrome de Asperger, distúrbio do desenvolvimento pervasivo ou distúrbio desintegrante infantil.

- [00111] Em outras realizações, o distúrbio do SNC é dor neuropática.
- [00112] Em outras realizações, o distúrbio do SNC é um distúrbio psiquiátrico, mental, de humor ou afetivo selecionado de um distúrbio bipolar, esquizofrenia, psicose genérica, psicose induzida por droga, um distúrbio delirante, um distúrbio esquizoafetivo, distúrbio compulsivo obsessivo (OCD), um distúrbio depressivo, um distúrbio de ansiedade, um distúrbio do pânico, distúrbio de estresse pós-traumático (PTSD).
- [00113] Em realizações adicionais, o distúrbio do SNC é selecionado de um comprometimento de memória associado a idade, demência mista, distúrbios da vigília do sono, e síndrome de Sneddon.
- [00114] Em realizações adicionais, a doença ou condição é selecionada de dor aguda, síndrome da dor central, neuropatia induzida por quimioterapia e dor neuropática, neuropatia diabética, fibromialgia, dor inflamatória, dor neuropática, dor neuropática associada com uma doença do SNC, neuropatia periférica diabética dolorida, dor pós-operatória, dor tônica e dor visceral.
- [00115] Em outras realizações, o distúrbio do SNC é selecionado de nevoeiro quimioterápico, comportamento viciante induzido por levo-dopa, alcoolismo, dependência de narcótico (incluindo, mas não se limitando a, anfetamina, opiatos ou outras substâncias) e abuso de substância.
- [00116] Os termos “doença”, “distúrbio”, “condição de saúde” e “condição” podem ser utilizados de forma intercambiável aqui para se referirem a uma condição médica ou patológica de mediada por sGC, cGMP e/ou NO do SNC ou a uma doença do SNC que possa de alguma forma se beneficiar de uma sobre-regulação da rota de NO.
- [00117] Tal como utilizados aqui, os termos “indivíduo” e “paciente” são utilizados de forma intercambiável. Os termos “indivíduo” e “paciente” referem-se a um animal (por exemplo, um pássaro tal como um frango, codorna ou peru, ou um mamífero), especificamente um “mamífero” incluindo um não primata (por

exemplo, uma vaca, porco, cavalo, ovelha, coelho, cobaia, rato, gato, cachorro, e camundongo) e um primata (por exemplo, um macaco, chimpanzé e um humano), e mais especificamente um humano. Em algumas realizações, o indivíduo é um animal não humano tal como um animal de fazenda (por exemplo, um cavalo, vaca, porco ou ovelha), ou um animal de estimação (por exemplo, um cachorro, gato, cobaia ou coelho). Em algumas realizações, o indivíduo é um humano.

[00118] A invenção provê também um método para o tratamento de uma das doenças, condições e distúrbios acima em um indivíduo, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ao indivíduo necessitando de tal tratamento. Alternativamente, a invenção provê o uso de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, no tratamento de uma destas doenças, condições e distúrbios em um indivíduo necessitando de tal tratamento.

[00119] O termo “amostra biológica”, tal como utilizado aqui, refere-se a uma amostra *in vitro* ou *ex vivo* e inclui, sem limitação, culturas de células ou seus extratos; material de biópsia obtido de um mamífero ou extratos deste; sangue, saliva, urina, fezes, sémen, lagrimas, fluido linfático, fluido ocular, humour vítreo, fluido cerebrospinal (CSF), ou outros fluidos corporais ou extratos destes.

[00120] “Tratar” ou “tratamento” no que diz respeito a um distúrbio ou doença refere-se ao alívio ou eliminação da causa e/ou dos efeitos do distúrbio ou doença. Tal como utilizados aqui, os termos “tratar” e “tratamento” referem-se à redução ou melhora da progressão, severidade e/ou duração de uma condição mediada por uma sGC, cGMP e/ou NO, ou uma condição que se beneficiaria da sobre-regulação da rota de NO, ou da melhora de um ou mais sintomas (preferivelmente, um ou mais sintomas discerníveis) da dita condição (isto é, “gerenciamento” sem “cura” da condição), resultante da administração de uma ou mais terapias (por exemplo, um ou mais agentes terapêuticos tais como um composto da Tabela I ou uma composição ou forma de dosagem deste). Em realizações específicas, os termos “tratar” e “tratamento” referem-se à melhora de pelo menos um parâmetro físico

mensurável de uma condição mediada por sGC, cGMP e/ou NO ou uma doença que se beneficiaria da sobre-regulação da rota de NO. Em outras realizações os termos “tratar”, e “tratamento” referem-se à inibição da progressão de uma condição mediada por sGC, cGMP e/ou NO, ou uma doença que se beneficiaria da sobre-regulação da rota de NO, ou fisicamente, por exemplo, por estabilização de um sintoma discernível, ou fisiologicamente, por exemplo, pela estabilização de um parâmetro físico, ou ambos.

[00121] O termo “prevenção” tal como utilizado aqui refere-se à administração de um medicamento antecipadamente para evitar ou impedir o aparecimento de um ou mais sintomas de uma doença ou distúrbio. O técnico no campo da medicina reconhece que o termo “prevenir” não é um termo absoluto. Na técnica médica é entendido que se refere à administração profilática de um fármaco de maneira a reduzir substancialmente a probabilidade ou seriedade de uma condição, ou sintoma da condição e é este o sentido pretendido neste relatório. O Physician’s Desk Reference, um texto padrão no campo, utiliza o termo “prevenir” centenas de vezes. Tal como utilizados aqui, os termos “prevenir” e “prevenção” no que diz respeito a um distúrbio ou doença, referem-se ao fato de se evitar a causa, efeitos, sintomas ou progressão de uma doença ou distúrbio antes da doença ou distúrbio se manifestar completamente ou antes do distúrbio ser diagnosticado.

[00122] In uma realização, os métodos da invenção são uma medida preventiva ou “preemptiva” para um paciente, especificamente um humano, apresentando uma predisposição (por exemplo, uma predisposição genética) ao desenvolvimento de uma doença, distúrbio ou sintoma relacionado a sGC, cGMP e/ou NO.

[00123] Em outras realizações, os métodos da invenção são uma medida preventiva ou “preemptiva” para um paciente, especificamente um humano, que sofre de uma doença, distúrbio ou condição que o torna sob risco de desenvolver uma doença, distúrbio ou sintoma relacionado a sGC, cGMP ou NO.

[00124] Os compostos e composições descritos aqui são úteis também para tratamento veterinário de animais de companhia, animais exóticos e animais de

fazenda, incluindo, sem limitação, cachorros, gatos, camundongos, ratos, hamsters, gerbis, cobaias, coelhos, cavalos, porcos e gado.

[00125] Em outras realizações, a invenção provê um método para estimular a atividade de sGC em uma amostra biológica, compreendendo o contato da dita amostra biológica com um composto da Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável, composição ou forma de dosagem deste. O uso de um estimulante de sGC em uma amostra biológica é útil para uma variedade de propósitos conhecidos de um técnico no assunto. Exemplos de tais propósitos incluem, sem limitação, ensaios biológicos e armazenamento de espécime biológico.

[00126] Os compostos e composições farmacêuticas descritos aqui podem ser utilizados separadamente ou em terapia de combinação para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio mediado, regulado ou influenciado por sGC, cGMP e/ou NO.

Terapias de Combinação

[00127] Os compostos e composições farmacêuticas descritos aqui podem ser utilizados em terapia de combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Para o tratamento de combinação com mais de um agente ativo, onde os agentes ativos estão em formulações de forma de dosagem separadas, os agentes ativos podem ser administrados separadamente ou em conjunto. Em adição, a administração de um elemento pode ser antes, concorrente ou subsequente à administração do outro agente.

[00128] Quando “coadministrado” com outros agentes, por exemplo, quando coadministrados com uma outra medicação, uma “quantidade efetiva” do segundo agente irá depender do tipo do fármaco utilizado. Dosagens adequadas são conhecidas para agentes aprovados e podem ser ajustadas pelo técnico no assunto de acordo com a condição do indivíduo, o tipo de condição(ões) sendo tratada(s) e a quantidade de um composto descrito aqui sendo utilizado. Nos casos em que nenhuma quantidade é expressamente indicada, uma quantidade efetiva deve ser assumida. Por exemplo, os compostos descritos aqui podem ser administrados a um indivíduo em uma dosagem na faixa de entre cerca de 0,01 a cerca de 10000 mg/kg

de peso corporal/dia, cerca de 0,01 a cerca de 5000 mg/kg de peso corporal/dia, cerca de 0,01 a cerca de 3000 mg/kg de peso corporal/dia, cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg/kg de peso corporal/dia, cerca de 0,01 a cerca de 500 mg/kg de peso corporal/dia, cerca de 0,01 a cerca de 300 mg/kg de peso corporal/dia, cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal/dia.

[00129] Quando é empregada “terapia de combinação”, uma quantidade efetiva pode ser alcançada utilizando-se uma primeira quantidade de um composto da Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e uma segunda quantidade de um agente terapêutico adequado adicional.

[00130] Em uma realização desta invenção, um composto da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e o agente terapêutico adicional são cada um administrado em uma quantidade efetiva (isto é, cada um em uma quantidade que é terapeuticamente efetiva se administrada separadamente). Em uma outra realização, o composto da Tabela I, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, e o agente terapêutico adicional são cada um administrado em uma quantidade que separadamente não provê um efeito terapêutico (uma dose sub-terapêutica). Em ainda uma outra, o composto da Tabela I pode ser administrado em uma quantidade efetiva, enquanto que o agente terapêutico adicional é administrado em uma dose sub-terapêutica. Em ainda uma outra realização, o composto da Tabela I pode ser administrado em uma dose sub-terapêutica, enquanto que o agente terapêutico adicional, por exemplo, um agente terapêutico para câncer adequado é administrado em uma quantidade efetiva.

[00131] Tal como utilizado aqui, os termos “em combinação” ou “coadministração” podem ser utilizados para se referirem ao uso de uma terapia (por exemplo, um ou mais agentes profiláticos e/ou terapêuticos). O uso dos termos não restringe a ordem na qual as terapias (por exemplo, agentes profiláticos e/ou terapêuticos) são administradas a um indivíduo.

[00132] A coadministração engloba a administração de uma primeira e de uma segunda quantidade dos compostos em uma maneira essencialmente simultânea, tal como em uma composição farmacêutica única, por exemplo, cápsula ou tablete

contendo uma proporção fixa da primeira e da segunda quantidades, ou em cápsulas ou tabletes múltiplos separados para cada. Em adição, tal coadministração engloba também o uso em uma maneira sequencial em qualquer ordem. Quando a coadministração envolve a administração em separado da primeira quantidade de um composto da Tabela I e uma segunda quantidade de um agente terapêutico adicional, os compostos são administrados suficientemente próximos no tempo de maneira a se obter o efeito terapêutico desejado. Por exemplo, o período de tempo entre cada administração que pode resultar no efeito terapêutico desejado, pode variar de minutos a horas e pode ser determinado levando-se em conta as propriedades de cada composto tais como potência, solubilidade, biodisponibilidade, meia vida no plasma e perfil cinético. Por exemplo, um composto da Tabela I e o segundo agente terapêutico podem ser administrados em qualquer ordem dentro de cerca de 24 horas entre si, dentro de cerca de 16 horas entre si, dentro de cerca de 8 horas entre si, dentro de cerca de 4 horas entre si, dentro de cerca de 1 hora entre si ou dentro de cerca de 30 minutos entre si.

[00133] Mais, especificamente, uma primeira terapia (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico tal como um composto descrito aqui) pode ser administrada antes (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, ou 12 semanas antes), concomitante com, ou subsequente (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, ou 12 semanas depois) da administração de uma segunda terapia (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico tal como um agente anticâncer) a um indivíduo.

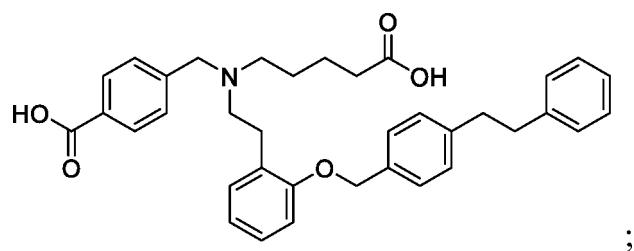
[00134] Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um composto da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, sejam administrados separadamente ou na mesma composição farmacêutica incluem, mas não estão limitados a:

- (1) Fator de liberação derivado de endotélio (EDRF) ou gás NO.
- (2) Doadores de NO, tais como um nitrosotiol, a nitrito, uma sidnonimina, um NONOato, uma N-nitrosamina, uma N-hidroxil nitrosamina, uma nitrosimina, nitrotirosina, um dióxido de diazetina, uma oxatriazol 5-imina, uma oxima, uma hidroxilamina, uma N-hidroxiguanidina, uma hidroxiureia ou um furoxano. Alguns exemplos destes tipos de compostos incluem: gliceril trinitrato (também conhecido como GTN, nitroglicerina, nitroglicerina, e trinitroglicerina), o éster nitrato de glicerol; nitroprussídeo sódico (SNP), onde uma molécula de óxido nítrico é coordenada com ferro metálico para formar um complexo bipiramidal quadrado; 3-morfolinosidnonimina (SIN-1), um composto zwitteriônico formado pela combinação de uma morfolina e uma sidnonimina; S-nitroso-N-acetylpenicilamina (SNAP), um derivado de aminoácido N-acetilado com um grupo funcional nitrosotiol; dietilenotriamina/NO (DETA/NO), um composto de óxido nítrico ligado covalentemente a dietilenotriamina; um éster fenil m-nitroximetil de ácido acetil salicílico. Exemplos mais específicos destas classes de doadores de NO incluem: os nitrovasodilatadores clássicos, tais como nitrato orgânico e ésteres de nitrito, incluindo nitroglicerina, amil nitrito, isosorbeto dinitrato, isosorbeto 5-mononitrato, e nicorandil; isosorbeto (Dilatrate®-SR , Imdur® , Ismo® , Isordil® , Isordil®, Titradose® , Monoket®), 3-morfolinosidnonimina; linsidomina cloroidrato ("SIN-1"); S-nitroso-N-acetylpenicilamina ("SNAP"); S-nitrosoglutationa (GSNO), nitroprussídeo sódico, éster mono-etyl de S-nitrosoglutationa (GSNO-ester), 6-(2-hidroxi-1-metil-nitrosohidrazino)-N-metil-1-hexanamina ou dietilamina NONOato.
- (3) Outras substâncias que aumentam as concentrações de cGMP tais como s protoporfirina IX, ácido araquidônico e derivados de fenil hidrazina.
- (4) Substratos de óxido nítrico sintase: por exemplo, análogos baseados em N-hidroxiguanidina, tais como N[G]-hidroxi-L-arginina (NOHA), 1-(3,4-dimetoxi-2-clorobenzilidenoamino)-3-hidroxiguanidina e PR5 (1-(3,4-dimetoxi-2-clorobenzilideno amino)-3-hidroxiguanidina); derivados de L-arginina (tais como homo-Arg, homo-NOHA, N-tert-butiloxi e N-(3-metil-2-butenil)oxi-L-arginina, canavanina, ácido épsilon guanidino-carpóico, agmatina, hidroxil-agmatina, e L-

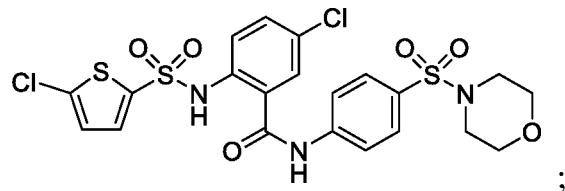
tirosil-L-arginina); N-alquil-N'-hidroxiguanidinas (tais como N-ciclopropil-N'-hidroxiguanidina e N-butil-N'-hidroxiguanidina), N-aryl-N'-hidroxiguanidinas (tais como N-fenil-N'-hidroxiguanidina e seus derivados para-substituídos que contêm substituintes -F, -Cl, -metil, -OH, respectivamente); derivados de guanidina tais como 3-(trifluormetil) propilguanidina.

- (5) Compostos que aumentam a transcrição de eNOS.
- (6) Ativadores de sGC independentes de NO heme-independent sGC, incluindo, mas não se limitando a:

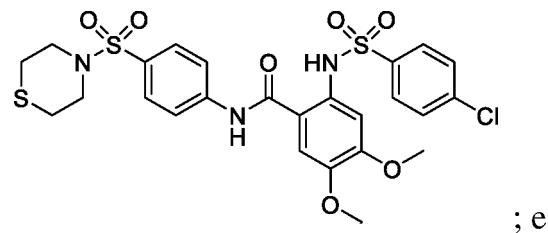
BAY 58-2667 (descrito na publicação de patente DE 19943635)



HMR-1766 (ataciguat sódico, descrito na publicação de patente WO 2000002851)



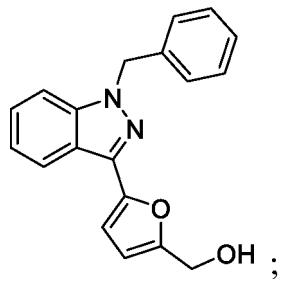
S 3448 (2-(4-cloro-fenilsulfonilamino)-4,5-dimetoxi-N-(4-(tiomorfolina-4-sulfonil)-fenil)-benzamida (descrito nas publicações de patente DE 19830430 e WO 2000002851)



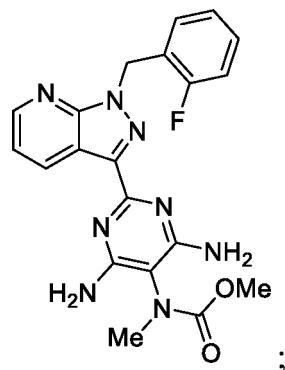
HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

- (7) Estimulantes de sGC heme-dependentes, independentes de NO incluindo, mas não se limitando a:

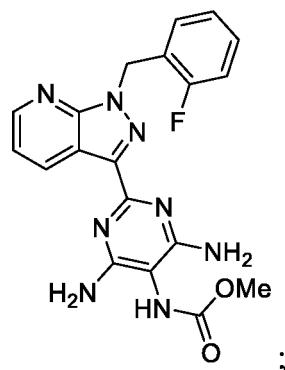
YC-1 (ver publicações de patente EP 667345 e DE 19744026)



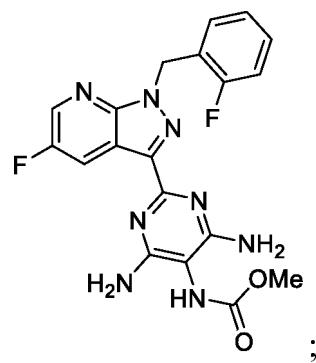
riociguat (BAY 63-2521, Adempas®, descritos no documento DE1 9834044)



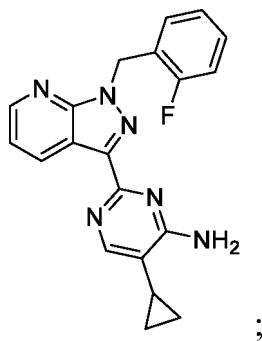
neliciguat (BAY 60-4552, descrito no documento WO 2003095451)



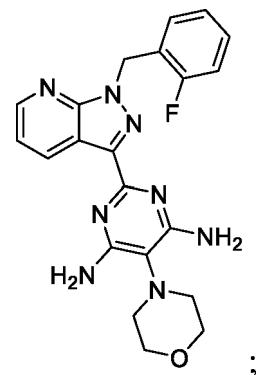
vericiguat (BAY 1021189)



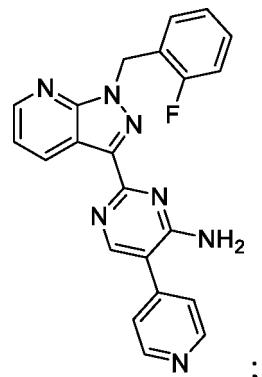
BAY 41-2272 (descrito nos documentos DE 19834047 e DE 19942809)



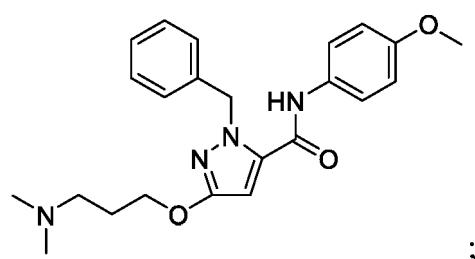
BAY 41-8543 (descrito no documento DE 19834044)



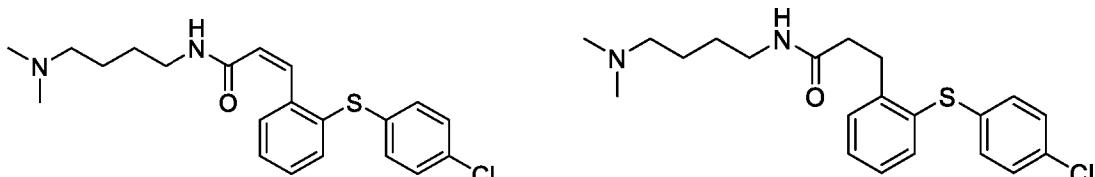
etraciguat (descrito no documento WO 2003086407)



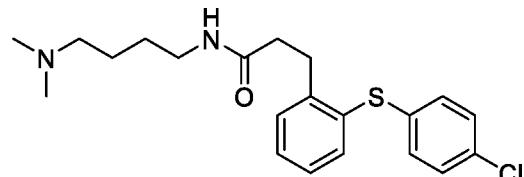
CFM-1571 (descrito na publicação de patente WO 2000027394)



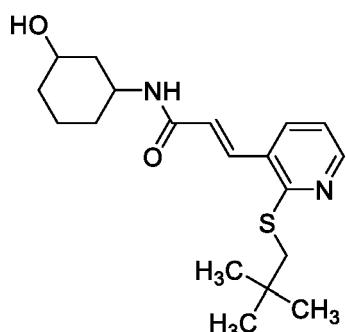
A-344905, seu análogo de acrilamida A-350619 e o análogo de aminopirimidina A-778935



A350619;



A-344905;



A-778935;

e outros estimulantes de sGC descritos em uma das publicações US 20090209556, US 8455638, US 20110118282 (WO 2009032249), US 20100292192, US 20110201621, US 7947664, US 8053455 (WO 2009094242), US 20100216764, US 8507512, (WO 2010099054) US 20110218202 (WO 2010065275), US 20130012511 (WO 2011119518), US 20130072492 (WO 2011149921), US 20130210798 (WO 2012058132) e outros compostos descrito em Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663.

(8) Compostos que inibem a degradação de cGMP, tais como:

inibidores de PDE5, tais como, por exemplo, sildenafil (Viagra®) e agentes relacionados tais como avanafil, lodenafil, mirodenafil, citrato de sildenafil (Revatio®), tadalafil (Cialis® ou Adcirca®), vardenafil (Levitra®) e udenafil; alprostadil; dipyridamol e PF-00489791;

inibidores de PDE9, tais como, por exemplo, PF-04447943; e

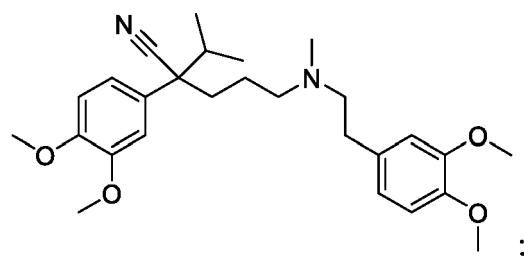
inibidores de PDE10 tais como, por exemplo, PF-02545920 (PF-10).

(9) Bloqueadores do canal de cálcio dos seguintes tipos:

bloqueadores do canal de cálcio dihidropiridina tal como asamlodipina (Norvasc®), aranidipina (Sapresta®), azelnidipina (Calblock®), barnidipina (HypoCa®), benidipina (Coniel®), cilnidipina (Atelec®, Cinalong®, Siscard®), clevidipina

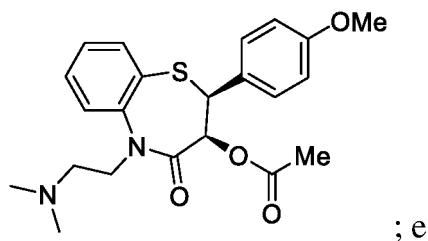
(Cleviprex®), diltiazem, efondipina (Landel®), felodipina (Plendil®), lacidipina (Motens®, Lacipil®), lercanidipina (Zanidip®), manidipina (Calslot®, Madipine®), nicardipina (Cardene®, Carden SR®), nifedipina (Procardia®, Adalat®), nilvadipina (Nivadil®), nimodipina (Nimotop ®), nisoldipina (Baymycard®, Sular®, Syscor®), nitrendipina (Cardif®, Nitrepin®, Bailotensin®), pranidipina (Acalas®), isradipina (Lomir®);

bloqueadores do canal de cálcio de fenilalquilamina tais como verapamil (Calan®, Isoptin®)



e gallopamil (Procorum®, D600);

benzotiazepinas tais como asdiltiazem (Cardizem ®)



inibidores não seletivos do canal de cálcio tais como mibepradil, bepridil, fluspirileno, e fendilino.

(10) Antagonistas do receptor de endotelina (ERAs) tais como o antagonista do receptor dual (ET_A e ET_B) de entotelina bosentan (Tracleer®), sitaxentan (Theelin®) ou ambrisentan (Letairis®).

(11) Derivados de prostaciclina ou análogos, tais como asprostaciclina (prostaglandina I₂), epoprostenol (prostaciclina sintética, Flolan®), treprostil (Remodulin®), iloprost (Ilomedin®), iloprost (Ventavis®); e formas orais e inaladas de Remodulin® em desenvolvimento.

(12) Antihiperlipidêmicos tais como os seguintes tipos:
sequestrantes do ácido da bile como colestiramina, colestipol, colestilan, colesevelam ou sevelamer;
estatinas como atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina e pravastatina;
inibidores da absorção de colesterol tais como ezetimibe;
outros agentes redutores de lipídeo tais como éster etílico de icosapent, ésteres etílicos de ácido de omega-3, reducol;
derivados de ácido fíbrico tais como clofibrato, bezafibrato, clinofibrato, gemfibrozil, ronifibrato, binifibrato, fenofibrato, ciprofibrato, colina fenofibrato;
derivados do ácido nicotínico tais como acipimox e niacina;
combinações de statinas, niacina e suplementos que inibem a absorção de colesterol intestinal (ezetimibe e outros) e fibratos; e
terapias antiplaquetárias tais como bissulfato de clopidogrel.

(13) Anticoagulantes, tais como os dos tipos a seguir:
coumarinas (antagonistas da Vitamina K) tais como warfarina (Coumadin®), cenocoumarol, fenprocoumon e fenindiona;
heparina e derivados tais como heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e idraparinux;
inibidores diretos de trombina tais como argatroban, lepirudin, bivalirudin, dabigatran e ximelagatran (Exanta®); e
ativadores do plasminogênio tissular, utilizados para dissolver coágulos clots e artérias desbloqueadas, tais como alteplase.

(14) Fármacos antiplaquetários tais como, por exemplo, topidogrel, ticlopidina, dipiridamol e aspirina.

(15) Inibidores de ACE, por exemplo os dos tipos a seguir:
Agentes contendo sulfidril tais como captoril (Capoten®) e zofenopril;
Agentes contendo dicarboxilato tais como enalapril (Vasotec/Renitec®), ramipril (Altace®/Tritace®/Ramace®/Ramiwin®), quinapril (Accupril®), perindopril

(Coversil®/Aceon®), lisinopril (Lisodur®/Lopril®/Novatec®/Prinivil®/Zestril®) e benazepril (Lotensin®);

Agentes contendo fosfonato tais como fosinopril;

Inibidores de ACE de ocorrência natural tais como casoquininas e lactoquininas, que são produtos da quebra da caseína e soro de leite que ocorrem naturalmente após a ingestão de produtos de leite, especialmente leite fermentado;

os lactotripeptídeos Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro produzidos pelo probiótico *Lactobacillus helveticus* ou derivados da caseína também apresentando funções de inibição de ACE e antihipertensivas;

outros inibidores de ACE tais como alacepril, delapril, cilazapril, imidapril, trandolapril, temocapril, moexipril e pirapril.

(16) Terapia com oxigênio suplementar.

(17) Beta bloqueadores, tais como os dos seguintes tipos:

agentes não seletivos tais como alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, nadolol, penbutolol, pindolol, oxprenonol, acebutolol, sotalol, mepindolol, celiprolol, arotinolol, tertatolol, amosulalol, nipradilol, propranolol e timolol;

agentes β_1 -seletivos tais como cebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, dobutamina hidrocloreto, maleato de irsogladina, carvedilol, talinolol, esmolol, metoprolol e nebivolol; e

agentes β_2 -seletivos tais como butaxamina.

(18) Agentes antiarrítmicos tais como os dos tipos a seguir:

Tipo I (bloqueadores do canal de sódio) tais como quinidina, lidocaína, fenitoína, propafenona;

Tipo III (bloqueadores do canal de potássio) tais como amiodarona, dofetilide e sotalol; e

Tipo V tais como adenosina e digoxina.

(19) Diuréticos tais como diuréticos de tiazida, por exemplo clorothiazide, clortalidona e hidroclorotiazida, bendroflumetiazida, ciclopentiazida, meticolotiazida, politiazida, quinetazona, xipamida, metolazona, indapamida,

cicletanina; diuréticos de alça, tais como furosemida e toresamida; diuréticos poupadores de potássio tais como amiloride, espironolactona, canrenoato de potássio, eplerenona e triamtereno; combinações destes agentes; outros diuréticos tais como acetazolamida e carperitide.

(20) Vasodilatadores de ação direta tais como hidralazina hidrocloreto, diazóxido, nitroprussídeo sódico, cadralazina; outros vasodilatadores tais como isosorbide dinitrato e isosorbide 5-mononitrato.

(21) Vasodilatadores exógenos tais como Adenocard® e alfa bloqueadores.

(22) Antagonistas do alfa-1-adrenoceptor tais como prazosin, indoramin, urapidil, bunazosin, terazosin e doxazosin; peptídeo natriurético atrial (ANP), etanol, indutores de histamina, tetrahidrocannabinol (THC) e papaverina.

(23) Broncodilatadores dos tipos a seguir:

agonistas de β_2 de ação curta, tais como albutamol ou albuterol (Ventolin®) e terbutalina;

agonistas de β_2 de ação longa (LABAs) tais como salmeterol e formoterol; anticolinérgicos tais como pratropium e tiotropium; e teofilina, a broncodilatador e inibidores de fosfodiesterase.

(24) Corticosteroides tais como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexametasona, fluticasona, flunisolide, hidrocortisona, e análogos de corticosteroide tais como budesonida.

(25) Suplementos dietéticos tais como, por exemplo óleos de omega-3; ácido fólico, niacina, zinco, cobre, raiz de ginseng vermelho coreano, ginkgo, casca de pinheiro, *Tribulus terrestris*, arginina, *Avena sativa*, Epimedium, raiz de maca, muira puama, saw palmetto, e pólen da flor sueca; vitamina C, vitamina E, vitamina K2; suplementos de testosterona, emplastro transdérmico de testosterona; zoraxel, naltrexona, bremelanotide e melanotan II.

(26) antagonistas do receptor de PGD2.

(27) Imunossupressores tais como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (Sirolimus®, Rapamune®) e

outros imunossupressores do tipo FK-506, micofenolato, por exemplo, micofenolato mofetil (CellCept®).

(28) Antiasmáticos não esteroidais tais como agonistas de β 2 como terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, salmeterol, bitolterol e pirbuterol; combinações agonista de β 2-corticosteroide tais como salmeterol-fluticasona (Advair®), formoterol-budesonida (Symbicort®), teofilina, cromolina, cromolina sódica, nedocromil, atropina, ipratropium, brometo de ipratropium e inibidores da biossíntese de leucotrieno (zileuton, BAY1005).

(29) Agentes antinflamatórios não esteroidais (NSAIDs) tais como derivados de ácido propiônico como alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofênico e tioxaprofeno); derivados de ácido acético tais como indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclozíco, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinaç, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina e zomepirac; derivados de ácido fenâmico tais como ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflumico e ácido tolfenâmico; derivados do ácido bifenilcarboxílico tais como diflunisal e flufenisal; oxicams tais como isoxicam, piroxicam, sudoxicam e tenoxicam; salicilatos tais como ácido acetil salicílico e sulfasalazina; e as pirazolonas tais como apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona e fenilbutazona.

(30) Inibidores de cicloxigenase-2 (COX-2) tais como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib, etoricoxib, parecoxib e lumiracoxib; analgésicos opioides tais como codeína, fentanil, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina e pentazocina;

(31) Agentes antidiabéticos tais como insulina e miméticos de insulina; sulfonilureias tais como gliburida, glibenclamida, glipizide, gliclazide, gliquidona, glimepirida, meglinatide, tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida e olazamida;

biguanidas tais como metformina (Glucophage®); inibidores de α -glucosidase tais como acarbose, epalrestat, voglibose, miglitol; compostos de tiazolidinona tais como rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®), ciglitazona, pioglitazona (Actos®) e englitazona; sensibilizantes de insulina tais como pioglitazona e rosiglitazona; secretagogos de insulina tais como repaglinida, nateglinida e mitiglinida; miméticos de incretina tais como exanatide e liraglutide; análogos de amilina tais como pramlintide; agentes redutores de glicose tais como picolinato de cromo, opcionalmente combinados com biotina; inibidores de dipeptidil peptidase IV tais como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina e linagliptina.

(32) Agentes que aumentam o colesterol HDL tais como anacetrapib e dalcetrapib.

(33) Fármacos antiobesidade tais como metamfetamina hidrocloreto, amfepramona hidrocloreto (Tenuate®), fentermina (Ionamin®), benzfetamina hidrocloreto (Didrex®), tartarato de fendimetrazina (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), mazindol (Sanorex®), orlistat (Xenical®), sibutramina hidrocloreto monoidrato (Meridia®, Reductil®), rimonabant (Acomplia®), amfepramona, picolinato de cromo; combinação tal como fentermina/topiramato, bupropion/naltrexona, sibutramina/metformina, bupropion SR/zonisamida SR, salmeterol, xinafoato/propionato de fluticasona; lorcaserina hidrocloreto, fentermina/topiramato, cetilistat, exenatida, liraglutida, metformina hidrocloreto, sibutramina/metformina, bupropion SR/zonisamida SR, CORT-108297, canagliflozin, picolinato de cromo, GSK-1521498, LY-377604, metreleptina, obinepitídeo, P-57AS3, PSN-821, salmeterol xinafoato/propionato de fluticasona, tungstato de sódio, somatropina (recombinante), tesamorelina, tesofensina, velnoperit, zonisamida, beloranib hemioxalato, insulinotropina, resveratrol, sobetirome, tetrahidrocanabivarina e beta-lapacona.

(34) Bloqueadores do receptor de angiotensina tais como losartan, valsartan, candesartan, cilexetil, eprosaran, irbesartan, telmisartan, olmesartan, medoxomil, azilsartan e medoxomil.

(35) Inibidores de renina tais como hemifumirato de alisquireno.

- (36) Agonistas do alfa-2-adrenoceptor de ação central tais como metildopa, clonidina e guanfacina.
- (37) Bloqueadores do neurônio adrenérgico tais como guanetidina e guanadrel.
- (38) Agonistas do receptor de imidazolina I-1 tais como dihidrogeno fosfato de rimenidina e hidrato de moxonidina hidrocloreto.
- (39) Antagonistas de aldosterona tais como espironolactona e eplerenona.
- (40) Ativadores do canal de potássio tais como pinacidil.
- (41) Agonistas de dopamina D1 tais como mesilato de fenoldopam; outros agonistas de dopamina tais como ibopamina, dopexamina e docarpamina.
- (42) Antagonistas de 5-HT2 tais como cetanserina.
- (43) Antagonistas de vasopressina tais como tolvaptan.
- (44) Sensibilizantes do canal de cálcio tais como levosimendan ou ativadores tais como nicorandil.
- (45) Inibidores de PDE-3 tais como amrinona, milrinona, enoximona, vesnarinona, pimobendano, e olprinona.
- (46) Ativadores da adenilato ciclase tais como colforsin daproprato hidrocloreto.
- (47) Agentes inotrópicos positivos tais como digoxina e metildigoxina; agentes cardiotônicos metabólicos tais como ubidecarenona; peptídeos natriuréticos cerebrais tais como nesiritide.
- (48) Fármacos utilizados para o tratamento da disfunção erétil tais como alprostadil, aviptadil e mesilato de fentolamina.
- (49) Fármacos utilizados para o tratamento de obesidade, incluindo, mas não se limitando a, metanfetamina hidrocloreto (Desoxin®), amfepramona hidrocloreto (Tenuate®), fentermina (Ionamin®), benzofetamina hidrocloreto (Didrex®), fendimetrazina hidrocloreto (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), mazindol (Sanorex®) e orlistat (Xenical®).
- (50) Fármacos utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer e demências tais como as dos tipos a seguir:
inibidores de acetil colinesterase incluindo galantamina (Razadyne®), rivastigmina (Exelon®), donepezil (Aricept®) e tacrina (Cognex®);

antagonistas do receptor de NMDA tais como memantina (Namenda®); e inibidores de oxidoredutase tais como idebenona.

(51) Medicações psiquiátricas tais como os dos tipos a seguir:
ziprasidona (Geodon™), risperidona (Risperdal™), olanzapina (Zyprexa™), valproato;
antagonistas do receptor D4 tais como clozapina;
antagonistas do receptor de dopamina D2 tais como nemonaprida;
antagonistas do receptor de dopamina D1/D2 mista tais como zuclopentixol;
moduladores do receptor GABA A tais como carbamazepina;
inibidores do canal de sódio tais como lamotrigina;
inibidores da monoamina oxidase tais como moclobemida e indeloxazina;
primavanserina, perospirona; e
inibidores de PDE4 tais como rolumilast.

(52) Fármacos utilizados para o tratamento de distúrbios do movimento ou sintomas destes tais como os dos tipos a seguir:
inibidores da catecol-O-metil transferase tais como entacapona;
inibidores de monoamina oxidase B tais como selegilina;
moduladores do receptor de dopamina tais como levodopa;
agonistas do receptor de dopamina D3 tais como pramipexol;
inibidores de decarboxilase tais como carbidopa;
outros agonistas do receptor de dopamina tais como pergolide, ropinirol, cabergolina;
ritigonide, istradefilina, talipexol; zonisamida e safinamida; e
inibidores do transportador de amina vesicular sináptico tais como tetrabenazina.

(53) Fármacos utilizados para o tratamento de distúrbios do humor ou afetivos ou OCD tais como os dos tipos a seguir:
Antidepressivos tricíclicos tais como amitriptilina (Elavil®), desipramina (Norpramin®), imipramina (Tofranil®), amoxapina (Asendin®), nortriptilina e clomipramina;

inibidores da reabsorção seletiva de serotonina (SSRIs) tais como paroxetina (Paxil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), e citalopram (Celexa®); doxepina (Sinequan®), trazodona (Desyrel®) e agomelatina; inibidores da reabsorção seletiva de norepinefrina (SNRIs) tais como venlafaxina, reboxetina e atomoxetina; antidepressivos dopaminérgicos tais como bupropion e aminaptina.

(54) Fármacos para o aumento da plasticidade sináptica tais como os dos tipos a seguir:

antagonistas do receptor nicotínico tais como mecamilamina; e
agonistas do receptor 5-HT misto, dopamina e norepinefrina tais como lurasidona.

(55) Fármacos utilizados para o tratamento de ADHD tais como anfetamina; moduladores do receptor de 5-HT tais como vortioxetina e agonistas do adrenoceptor alfa-2 tais como clonidina.

(56) Inibidores da endopeptidase neutral (NEP) tais como sacubitril, omapatrilat; e

(57) Azul de metíleno (MB).

Kits

[00135] Os compostos e formulações farmacêuticas descritos aqui podem ser contidos em um kit. O kit pode incluir doses únicas ou múltiplas de dois ou mais agentes, cada uma embaçada ou formulada individualmente, ou doses únicas ou múltiplas de dois ou mais agentes embaladas ou formuladas em combinação. Desta forma, um ou mais agentes podem estar presentes em um primeiro recipiente, e o kit pode incluir opcionalmente um ou mais agentes em um segundo recipiente. O recipiente ou recipientes são colocados no interior de uma embalagem, e a embalagem pode incluir opcionalmente instruções para a administração ou dosagem. Um kit pode incluir componentes adicionais tais como seringas ou outros meios para a administração dos agentes, bem como diluentes ou outros meios para a formulação. Desta forma, os kits podem compreender: (a) uma composição farmacêutica compreendendo um composto descrito aqui e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável; e (b) um recipiente ou embalagem. Os kits podem

compreender opcionalmente instruções descrevendo um método de utilização das composições farmacêuticas em um ou mais dos métodos descritos aqui (por exemplo, prevenção ou tratamento de uma ou mais das doenças e distúrbios descritos aqui). O kit pode compreender opcionalmente uma segunda composição farmacêutica compreendendo um ou mais agentes adicionais descritos aqui para uso em co-terapia, um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica compreendendo o composto descrito aqui e a segunda composição farmacêutica contida no kit pode ser opcionalmente combinada na mesma composição farmacêutica.

[00136] Um kit inclui um recipiente ou embalagem para conter as composições farmacêuticas e pode incluir também recipientes divididos tais como uma garrafa dividida ou um pacote em folha de alumínio dividido. O recipiente pode ser, por exemplo, uma caixa de papel ou de papelão, uma garrafa ou jarra de vidro ou de plástico, a uma bolsa passível de ser vedada novamente (por exemplo, para manter um "refill" de tabletes para colocação em um recipiente diferente), ou uma embalagem em blister com doses individuais para serem pressionadas para fora da embalagem de acordo com um cronograma terapêutico. É viável que mais de um recipiente possa ser utilizado em conjunto em uma única embalagem para comercializar uma forma de dosagem única. Por exemplo, tabletes podem estar contidos em uma garrafa que, por sua vez, está contido no interior de uma caixa.

[00137] Um exemplo de um kit é uma assim chamada embalagem blister. As embalagens blister são bem conhecidas na indústria de embalagem e estão sendo amplamente utilizadas para a embalagem de formas de dosagem unitárias farmacêutica (tabletes, cápsulas, e semelhantes). As embalagens blister geralmente consistem em uma folha de material relativamente rígido coberta com uma folha de um material plástico preferivelmente transparente. Durante o processo de embalagem, são formados recessos na folha de plástico. Os recessos apresentam o tamanho e formato dos tabletes ou cápsulas individuais a serem embalados ou podem apresentar o tamanho e formato para acomodar múltiplos tabletes e/ou cápsulas a serem embalados. A seguir, os tabletes ou cápsulas são colocados nos

recessos e a folha de material relativamente rígido é selada contra a folha de plástico na face da folha que é oposta a partir da direção na qual os recessos são formados. Como resultado, os tabletes ou cápsulas são vedados individualmente ou vedados coletivamente, conforme desejado, nos recessos entre a folha de plástico e a folha rígida. Preferivelmente a resistência da folha rígida é tal que os tabletes ou cápsulas podem ser removidos da embalagem blister pela aplicação manual de uma pressão nos recessos pelo que é formada uma abertura na folha rígida no local do recesso. O tablete ou cápsula pode então ser removido através da dita abertura.

[00138] Pode ser desejável se prover um auxiliar de memória escrita contendo informação e/ou instruções para o médico, farmacêutico ou indivíduo a respeito de quando o medicamente deve ser tomado. Uma "dose diária" pode ser um único tablete ou cápsula ou vários tabletes ou cápsulas a serem tomados em um dado dia. Quando o kit contém composições separadas, uma dose diária de um ou mais composições do kit pode consistir em um tablete ou cápsula enquanto que uma dose diária de uma outra ou mais composições do kit pode consistir em vários tabletes ou cápsulas. Um kit pode assumir a forma de um dispensador projetado para dispensar as doses diárias uma a cada vez na ordem de uso pretendida. O dispensador pode ser equipado com um auxiliar de memória, de forma a facilitar adicionalmente a concordância com o regime. Um exemplo de tal auxiliar de memória é um contador mecânico que indica o número de doses diárias que foram dispensadas. Um outro exemplo de tal auxiliar de memória é uma memória microchip acionada por bateria acoplada com um leitor de cristal líquido, ou um sinal de lembrança audível que, por exemplo, lê a data que a última dose diária foi tomada e/ou lembra quando a próxima dose deve ser tomada.

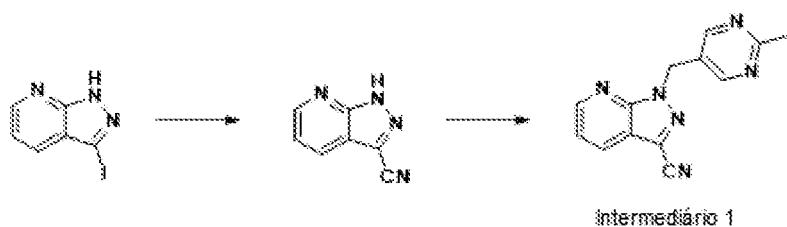
EXEMPLOS

[00139] Todas as referências providas nos Exemplos são incorporadas aqui como referência. Tal como utilizados aqui, todas as abreviações, símbolos e convenções são consistentes com os utilizados na literatura científica contemporânea. Ver, por exemplo, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2^a Ed., Washington, D.C.: American Chemical

Society, 1997, aqui incorporados em sua totalidade como referência. Os compostos descritos aqui foram preparados de acordo com: Roberts *et al.* (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 6515-6518 (2011)).

Exemplo 1: Síntese dos compostos

Intermediário 1 (1-((2-Metilpirimidin-5-il)metil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-carbonitrila):



O composto título foi sintetizado em 2 etapas.

[00140] Etapa 1: Síntese de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-carbonitrila
 Cianeto de zinco(II) (1,0 g, 8,6 mmol) e 2-iodo-1H-pirazol[3,4-b]piridina (1,4 g, 5,7 mmol) foram misturados em DMF (40 mL) à temperatura ambiente e uma corrente de nitrogênio foi borbulhada através de solução por 5 minutos. Complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloro-paládio(II) diclorometano ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (0,33 g, 0,40 mmol) foi adicionado e a solução foi degasada por mais 10 minutos. A reação foi mantida sob atmosfera positiva de nitrogênio e aquecida a 130°C por 48 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e o resíduo foi lavado com acetato de etila. Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* sobre Celite® e purificados por cromatografia em coluna (gradiente 20 a 70% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto título como um sólido amarelo claro (0,51 g, 62% de rendimento).

¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ (ppm) 8,67 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H).

[00141] Etapa 2: Síntese de 1-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-carbonitrila

Uma solução de trifenilfosfina (0,19 g, 0,72 mmol) em DCM/THF (1:1, 4,0 mL) foi resfriada para 0°C e foi adicionado diisopropilazodicarboxilato (DIAD) (0,14 mL, 0,72 mmol) gota-a-gota durante 2 minutos. Após 30 minutos, a mistura reacional

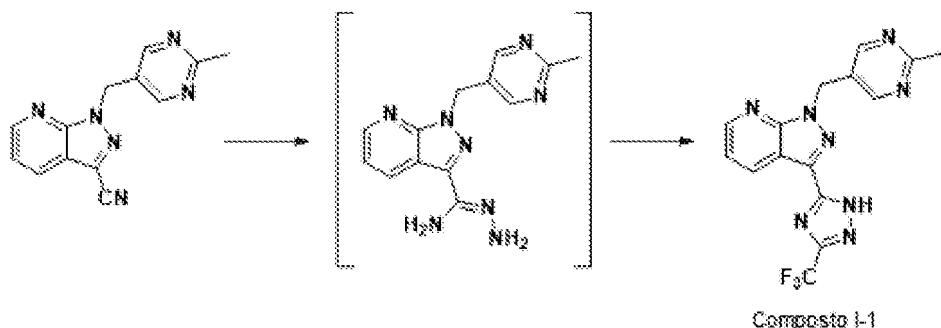
foi adicionada a uma solução de (2-metilpirimidin-5-il)metanol (0,09 g, 0,72 mmol) e 1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-carbonitrila (0,08 g, 0,56 mmol) em THF (4,0 mL) a 0°C. A mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada com água (3 x 10 mL) e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia em coluna (gradiente de 25 a 100% EtOAc/hexanos) produziu o composto título como um sólido branco (89 mg, 64% de rendimento).

¹H NMR (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ (ppm) 8,81 (s, 2H), 8,72 (dd, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,77 (s, 2H), 2,74 (s, 3H).

[00142] Os seguintes intermediários relacionados eram ou comercialmente disponíveis ou foram sintetizados de acordo com os métodos da literatura (Roberts, L. R. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6515-6518).

1-(2-Fluorbenzil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-carbonitrila;
 8-(2-Fluorbenzil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carbonitrila;
 7-(2-Fluorbenzil)imidazo[1,5-b]piridazina-5-carbonitrila;
 1-((2-Metilpirimidin-5-il)metil)imidazo[1,5-a]piridina-3-carbonitrila;
 1-(Pirimidin-5-ilmetil)imidazo[1,5-a]piridina-3-carbonitrila; e
 1-(2-Fluorbenzil)imidazo[1,5-a]piridina-3-carbonitrila.

Composto I-1



[00143] Este composto foi sintetizado pelo Procedimento Geral A:

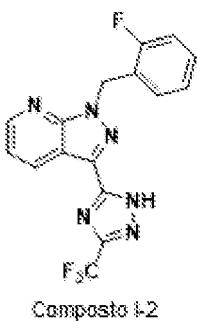
[00144] A uma solução de 1-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-carbonitrila (**Intermediário 1**, 85 mg, 0,34 mmol) em etanol absoluto

(3,0 mL) (nota: metanol anidro poderia ser utilizado como solvente) foi adicionada hidrazina anidra (0,10 g, 3,2 mmol). Após agitação à temperatura ambiente por 3 dias e então a 60°C por 1 dia, foi observado o desaparecimento completo do material de partida. A reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi secado *in vacuo* de um dia para o outro. O resíduo foi tomado em DCM (5,0 mL) e foi adicionado anidrido 2,2,2-trifluoracético (0,05 mL, 0,34 mmol) gota-a-gota. A reação foi posta sob agitação à temperatura ambiente até o consumo completo do intermediário amidrazona. Tolueno (5,0 mL) foi adicionado seguido da adição gota-a-gota de tricloreto de fosforil (0,10 mL, 1,0 mmol).

[00145] A mistura resultante foi aquecida a 65°C por 30 min em um frasco vedado. A mistura reacional foi derramada em EtOAc (100 mL) e lavada com uma solução aquosa a 10% de NaHCO₃ (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia em coluna (gradiente de 30 a 100% de EtOAc/hexanos) produziu o composto título como um sólido branco (74 mg, 60% de rendimento).

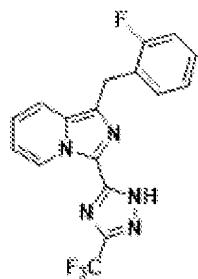
¹H NMR (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ (ppm) 14,5 (br s, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,83 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,84 (s, 2H), 2,87 (s, 3H).

Composto I-2



[00146] Sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A como um sólido branco (54 mg, 40% de rendimento). As condições reacionais (tais como proporção dos reagentes, temperatura e tempo de reação) foram modificadas conforme necessário.

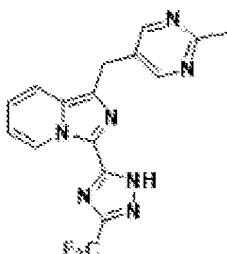
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 15,7 (br s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,16 (app. t, 1H), 5,90 (s, 2H).

Composto I-3

Composto I-3

[00147] Sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A como um sólido branco (85 mg, 58% de rendimento). As condições reacionais (tais como proporções dos reagentes, temperatura e tempo de reação) foram modificadas conforme necessário.

¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ (ppm) 9,29 - 9,35 (m, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 6,92 - 7,11 (m, 4H), 4,35 (d, 2H).

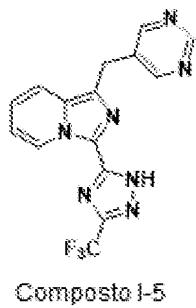
Composto I-4

Composto I-4

[00148] Sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A como um sólido branco (34 mg, 58% de rendimento). As condições reacionais (tais como proporções dos reagentes, temperatura e tempo de reação) foram modificadas conforme necessário.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 15,6 (br s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Composto I-5

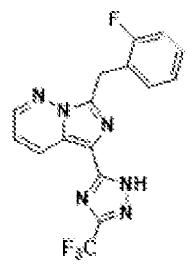


Composto I-5

[00149] Sintetizado de acordo com os métodos da literatura (Roberts, L. R. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6515-6518) como um sólido bronze (800 mg). As condições reacionais (tais como proporções dos reagentes, temperatura e tempo de reação) foram modificadas conforme necessário.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 15,60 (s, 1 H), 9,22 (d, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,80 (s, 2 H) 7,99 (d, 1 H), 7,08 – 7,14 (m, 2 H), 4,40 (s, 2 H).

Composto I-6

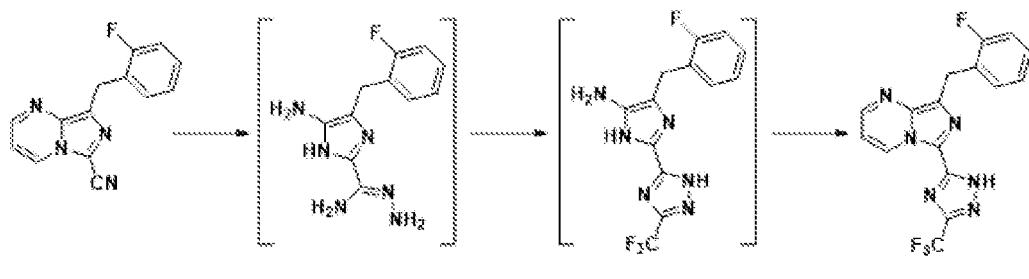


Composto I-6

[00150] Sintetizado de acordo com o Procedimento Geral A como um sólido amarelo (12 mg, 24% de rendimento). As condições reacionais (tais como proporções dos reagentes, temperatura e tempo de reação) foram modificadas conforme necessário.

^1H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ (ppm) 8,58 (dd, 1 H), 8,36 (dd, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,07 - 7,13 (m, 2 H), 6,99 (dd, 1 H), 4,58 (s, 2 H).

Composto I-7



Composto I-7

[00151] A uma solução de 8-(2-fluorbenzil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carbonitrila (110 mg, 0,44 mmol) em metanol anidro (3,0 mL) foi adicionada hidrazina anidra (0,08 mL, 2,7 mmol). Após agitação à temperatura ambiente por 46 horas, foi observado o desaparecimento completo do material de partida. A reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi secado *in vacuo* de um dia para o outro. O resíduo (5-amino-4-(2-fluorbenzil)-1H-imidazol-2-carboximidhidrazida) foi tomado em THF (3,0 mL) e foi adicionado anidrido 2,2,2-trifluoracético (0,07 mL, 0,54 mmol) gota-a-gota. Uma quantidade adicional de anidrido 2,2,2-trifluoracético (0,05 mL, 0,36 mmol) foi adicionada para direcionar para o consumo completo do intermediário amidazona. A reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em DCM/tolueno (proporção de 1:1, 6,0 mL) seguido da adição gota-a-gota de tricloreto fosforil (0,13 mL, 1,3 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 75 °C de um dia para o outro em um frasco vedado. Após o resfriamento para a temperatura ambiente, foram adicionados uma solução aquosa de NaOH (1,0 N, 15 mL) e DCM (20 mL). Após agitação por 3 dias, a mistura resultante foi neutralizada para pH ~6 - 7 com uma solução de HCl 6,0 N e extraída com DCM/*iso*-propanol (proporção de 5:1, 4 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir u óleo marrom. O resíduo (4-(2-fluorbenzil)-2-(3-(trifluormetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1H-imidazol-5-amina) foi tomado em etanol absoluto (4,0 mL) e tratado com 1,1,3,3-tetrametoxipropano (0,37 mL, 2,2 mmol). Após aquecimento por 5 horas em um micro-ondas, uma quantidade adicional de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (0,18 mL, 1,1 mmol) foi adicionada e a mistura foi aquecida em um micro-ondas por mais 6 horas. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado utilizando-se HPLC preparativa em fase reversa (gradiente de 30-80% acetonitrila/água com ácido fórmico a 0,1% como aditivo) para isolar o composto título (6,4 mg, 4,0 % de rendimento) como um sólido bronze.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 15,8 (br s, 1 H), 9,42 (dd, 1 H), 8,45 (dd, 1 H), 7,31-7,23 (m, 2 H), 7,19-7,14 (m, 2 H), 7,09 (app. t, 1 H), 4,38 (s, 2 H).

[00152] A síntese dos **Compostos I-8 a I-16** está descrita no documento

Roberts, L. R. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6515-6518.

Exemplo 2: Medida da atividade biológica pelo ensaio baseado em célula cGMP GloSensor, formato de 384 poços

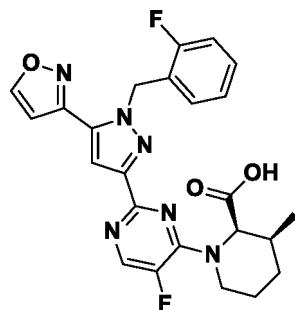
[00153] Células de rim embrionárias humanas (HEK293) expressando GloSensorTM 40F cGMP (Parte No: CS182801, Promega) foram utilizadas para avaliar a atividade dos compostos de teste. Os biossensores luminescentes (luciferase engenheirada) que foram incorporados nestas células detectam cGMP formado pelos compostos que estimula a enzima sGC e emitem luminescência.

[00154] As células do cGMP GloSensor foram mantidas na Modificação da Dulbecco do Meio de Eagle (DMEM) suplementado com soro bovino fetal (FBS, 10% final) e higromicina (200ug/ml). O dia anterior ao ensaio, as células foram plaqueadas em DMEM com 10% FBS em um volume de 50 μ L a uma densidade de $1,5 \times 10^4$ células/poço em uma placa de fundo branco plano de 384 poços revestida com poli-D-lisina (Corning Cat No 35661). As células foram incubadas de um dia para o outro a 37°C em uma câmara umedecida com 5% de CO₂. No dia seguinte, o meio foi removido e as células foram substituídas com 40 ul/poço de GloSensorTM, 2mM (Promega Cat No E1291). As células foram tratadas por 90 minutos a 25°C para permitir que o substrato equilibrasse nas células. Os compostos de teste e Dietilenotriamina NONOato (DETA-NONOato) foram diluídos para 3 mM (20x) em meio independente de CO₂ livre de soro e diluídos em série a diluições de 4x para criar uma curva de dose de 5X a partir das quais 10 ul foram adicionados aos poços (concentração x μ M para a solução do composto de teste solução e concentração de 10 μ M para a solução de DETA-NONOato; onde n x é uma das seguintes concentrações finais: 30 μ M, 7,5 μ M, 1,9 μ M, 469 nM, 117 nM, 29,3 nM, 7,3 nM, 1,83 nM, 0,46 nM, 0,11 nM, 0,03 nM).

[00155] Para os estudos de cinética, a luminescência foi medida imediatamente por 0,2 segundos por poço com Envision (Perkin Elmer). Para a varredura SAR de ponto final, os dados foram coletados após 55 min de incubação à temperatura ambiente.

[00156] Os dados foram normalizados para um alto controle utilizando-se a

seguinte equação: $100 * (\text{Amostra} - \text{Baixo Controle}) / (\text{alto Controle} - \text{Baixo Controle})$, onde o baixo controle é a média de 16 amostras tratadas com 1% DMSO, e o alto controle é a média de 16 amostras tratadas com 30 μ M do Composto Y mostrado abaixo. Os dados foram ajustados utilizando-se um ajuste de 4 parâmetros (log(agonista) vs. resposta – inclinação variável) utilizando-se o Software GraphPad Prism v.5. $n = 2$ para todos os compostos. A EC₅₀ absoluta (Abs) foi interpolada a partir do ajuste da curva e é definida como a concentração na qual um dado composto produz 50% de resposta de alto controle após a normalização dos dados como indicado acima. Os compostos que falharam em produzir uma resposta mínima de 50 % são reportados como $s > 30\mu$ M ou ND. Para os compostos utilizados em duplicata ou com n maior que 2, o resultado fornecido aqui é a média geométrica de vários resultados obtidos. A **Tabela 2** resume os resultados obtidos para os compostos selecionados da invenção neste ensaio.



Composto Y

Tabela 2. Atividade de célula total no ensaio baseado em célula GloSensor, formato de 384 poços (Exemplo 2) para os compostos da Tabela I.

Composto	Glo sensor Abs EC ₅₀ (nM)
I-5	B
I-2	A
I-6	B
I-4	B
I-3	B
I-7	B

Composto	Glo sensor Abs EC ₅₀ (nM)
I-1	B

Os valores da atividade da enzima sGC em células HEK, determinados pelo ensaio GloSensor. (~) Definições de código para os valores da atividade da enzima sGC, expressos como EC₅₀ Absoluta que é definida como a concentração na qual um dado composto produz 50% da resposta de alto controle (**Composto Y**) após a normalização dos dados: Abs EC₅₀ ≤ 10 nM = A; 10 nM < Abs EC₅₀ ≤ 100 nM = B; 100 nM < Abs EC₅₀ = C. Os compostos que falharam em produzir uma resposta mínima de 50% são reportados como >30 μM ou ND.

Exemplo 3. Medida da atividade biológica pelo ensaio baseado em célula neuronal cGMP

[00157] Neurônios primários de rato foram isolados de fetos de fêmeas Sprague-Dawley com 18 dias de gravidez. Os fetos foram coletados em uma solução salina balanceada de Hanks (HBSS) e os cérebros foram rapidamente removidos. Os hipocampos cerebrais foram isolados e mecanicamente fragmentados. Foi realizada uma digestão adicional do tecido com uma solução 0,25% (p/vol) de tripsina em HBSS sem Ca²⁺ e Mg²⁺ por 15 min a 37°C. Após o tratamento com tripsina, as células foram lavadas e novamente suspensas em meio neurobasal suplementado com 0,5 mM de L-glutamina, 12,5 uM de ácido glutâmico, 2% de B-27 e 100 U/mL de penicilina, e 100 μg/mL de estreptomicina. As células foram plaqueadas a uma densidade de 4 x 10⁴ células/poço em uma placa de fundo claro plano de 384 poços revestida com poli-D-lisina (Corning Cat No 354662). As células foram incubadas por 6-7 dias a 37°C em uma câmara umedecida com 5% de CO₂. O meio foi removido e as células foram lavadas 1X com HBSS contendo Ca²⁺ e Mg²⁺, e substituído com 40 uL de HBSS contendo 0,5 mM de IBMX, e incubadas por 15 minutos a 37°C. Foram adicionados 10 uL de um estoque 5X dos compostos de teste com dietilenotriamina NONOato (DETA-NO). A concentração final de DETA-NO foi de 30 μM. As células foram incubadas por 20 min a 37°C. O meio foi removido, e foram adicionados 50 uL de

ácido acético 10% gelado, e incubado por 60 minutos a 4°C. Após centrifugação a 4°C por 5 minutos a 1000 xg para peletizar os detritos celulares, o sobrenadante foi aspirado para uma placa limpa e as amostras foram analisadas para o conteúdo de cGMP. As concentrações de cGMP foram determinadas a partir de cada amostra utilizando-se LC-MS/MS.

[00158] Os dados foram normalizados para um alto controle utilizando-se a seguinte equação: $100 * (\text{Amostra} - \text{Baixo Controle}) / (\text{Alto Controle} - \text{Baixo Controle})$, onde o baixo controle é a média de 15 amostras tratadas com 1% DMSO, e o alto controle é a média de 15 amostras tratadas com 10 μM do estimulante de sGC conhecido Composto Y (mostrado no Exemplo 2). Os dados foram ajustados utilizando-se um ajuste de 4 parâmetros (log(agonista) vs. resposta – inclinação variável) utilizando-se o Software GraphPad Prism v.5. $n = 2$ para todos os compostos. A EC₅₀ Absoluta foi interpolada a partir do ajuste de curva e é definida como a concentração na qual um dado composto produz 50% da resposta de alto controle após a normalização dos dados. Os compostos que falharam em produzir uma resposta mínima de 50% são reportados como $> 30\mu\text{M}$. Para os compostos utilizados em duplicata ou n maior que 2, o resultado fornecido aqui é a média geométrica de vários resultados obtidos. A **Tabela 3** resume os resultados para os compostos da invenção selecionados neste ensaio.

Tabela 3. Atividade biológica no ensaio baseado em célula neuronal de cGMP (Exemplo 3) para os compostos da Tabela I.

Composto	sGC-neuron Abs EC ₅₀ (nM)
I-5	A
I-2	A
I-3	A

Ensaio baseado em célula neuronal. AbsEC₅₀ \leq 100 nM = A; 100 nM $<$ AbsEC₅₀ \leq 1000 nM = B; 1000 nM $<$ AbsEC₅₀ = C. Os compostos que falharam em produzir uma resposta mínima de 50% são reportados como $> 30\mu\text{M}$ ou ND.

Exemplo 4: Propriedades Farmacocinéticas de Fluido Cerebrospinal de Rato (CSF)

Protocolo:

[00159] PK em ratos foi determinado seguindo dosagem oral. Para os experimentos orais (PO), foi utilizado um grupo de 6 ratos machos Sprague-Dawley com um cateter interno colocado na cisterna magna. O grupo PO foi dosado com 3 ou 10 mg/kg de um composto formulado como uma solução em PEG400. As doses PO foram administradas por lavagem oral e liberados para o estômago utilizando-se uma seringa e tubo de lavagem. Após a administração da dosagem oral, o tubo de lavagem foi lavado com aproximadamente 0,5 mL de água para garantir a liberação completa da dose total.

[00160] Amostras de Plasma e CSF foram coletadas como se segue: as amostras de CSF e sangue foram coletadas a 1 hora e 2 horas depois da dosagem. As amostras de CSF (0,05 mL) foram coletadas por meio de um cateter intracisternal. As amostras de sangue (0,25 mL) foram coletadas através de amostragem retro-orbital. Estas amostras foram mantidas em gelo até serem processadas para plasma. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3200 rpm por 5 minutos a aproximadamente 5°C em 1 hora da coleta. O plasma foi diretamente transferido para um tubo de placa de 96 poços (0,125 mL). Foram colocadas tampas nos tubos e os tubos foram congelados a aproximadamente – 70°C e armazenados até a análise.

[00161] O plasma foi coletado e analisado para a presença do composto.

Quantificação dos Compostos

[00162] Os compostos em questão e o padrão interno foram extraídos do plasma e de CSF por precipitação. As amostras foram analisadas utilizando-se cromatografia líquida (LC) com detecção espectrométrica de massa em tandem (MS/MS) utilizando-se ionização por eletrospray. A faixa da curva padrão foi de 1 a 1000 ng/mL. Os resultados dos compostos descritos aqui neste ensaio estão ilustrados na Tabela 4 abaixo.

[00163] A $K_{p,uu}$ é definida como a proporção de concentração de fármaco

não ligado em CSF para fármaco não ligado em plasma. O fármaco não ligado em plasma (ou concentração plasmática livre) é calculado pela multiplicação da concentração plasmática total plasma pela ligação de proteína plasmática. A concentração, de CSF é então dividida pela concentração plasmática livre para se determinar a $K_{p,uu}$. (Ver, por exemplo, Di *et al.*, *J. Med. Chem.*, 56, 2-12 (2013)).

Tabela 4: Propriedades de PK de CSF dos compostos selecionados descritos aqui (Exemplo 4) para os compostos da Tabela I (a uma dose de 10 mg/kg)

Composto	CSF Conc. (nM @ 1h)	$K_{p,uu} (@ 1h)$
I-5	446	3,26
I-2	62,9	3,16
I-6	0,78	<0,01
I-4	180	0,96

Exemplo 5: Avaliação dos compostos da invenção na transmissão sináptica e comprometimentos da plasticidade em fatias do hipocampo de camundongos R6/2

[00164] Acredita-se que as melhorias na transmissão e plasticidade sinápticas, tal como medidas por potencialização de longo prazo (LTP), indique o potencial de um composto em aumentar a memória. A LTP é um fenômeno eletrofisiológico que é comumente chamado de fenômeno celular que aciona o aprendizado e a memória.

Protocolo.

[00165] *Preparação de fatias do hipocampo agudas de camundongos.* Os experimentos foram conduzidos com camundongos R6/2 e WT com 11 a 12 semana de idade providos pelo Jackson Laboratory (USA). As fatias do hipocampo (350 μ m de espessura) foram cortadas com um cortador de tecido MacIlwain em uma solução de sacarose oxigenada gelada (Sacarose 250, Glicose 11, NaHCO_3 26, KCl 2, NaH_2PO_4 1,2, MgCl_2 7, e CaCl_2 0,5 em mM). As fatias foram incubadas por 1

hora à temperatura ambiente em ACSF com a seguinte composição: Glicose 11, NaHCO₃ 25, NaCl 126, KCl 3,5, NaH₂PO₄ 1,2, MgCl₂ 1,3, e CaCl₂ 2 em mM. Então, as fatias foram deixadas recuperar por pelo menos 1h.

[00166] *Perfusão das fatias e controle de temperatura.* Durante os experimentos, as fatias foram continuamente perfusadas com ACSF (borbulhado com 95% de O₂ –5% de CO₂) a uma taxa de 3 mL/min com uma bomba peristáltica (volume da câmara MEA: ~1 mL). A troca completa da solução na câmara MEA foi obtida 20 s após a troca de soluções. O líquido de perfusão foi continuamente preaquecido a 37°C pouco antes de alcançar a câmara MEA com uma cânula de perfusão aquecida (PH01, MultiChannel Systems, Reutlingen, Alemanha). A temperatura da câmara MEA foi mantida a 37 ± 0,1°C com um elemento de aquecimento localizado no amplificador headstage MEA.

Protocolos de estímulo/aplicação do composto.

[00167] *Curva Entrada/Saída (I/O):* de 100 a 800 µA, em etapas de 100 µA. A intensidade do estímulo foi então estabelecida para um valor fixo de 250 µA para as medidas de plasticidade sináptica de curto e longo prazo.

[00168] *Propriedades da plasticidade de curto prazo:* dois pulsos com um intervalo decrescente entre estímulos (por exemplo, 300 ms, 200 ms, 100 ms, 50 ms, 25 ms) foram aplicados. Aplicação do composto: fEPSP foram registrados por 10 minutos em condições de controle (para verificar a estabilidade da linha de base) seguida de uma exposição por 15 minutos ao composto (ou 25 minutos na presença apenas de veículo para as fatias de controle). Um segundo protocolo I/O e protocolo de pulsos pareados foram aplicados, como descrito previamente, na presença contínua do composto.

[00169] *Potencialização de Longo Prazo (LTP):* após um período de controle de 10 minutos (na presença do composto ou veículo para as fatias de controle), a LTP foi induzida por um 10X TBS. A potencialização da transmissão sináptica foi então monitorada por um período de mais 60 minutos (na presença contínua do composto ou veículo para as fatias de controle).

Resultados

[00170] As características de I/O foram significativamente maiores (valor $p = 0,0146$, ANOVA de duas vias) após a exposição a 855 nM do Composto I-5 em fatias do hipocampo de R6/2. As propriedades de pulso pareado foram significativamente aumentadas (valor $p < 0,001$, ANOVA de duas vias) após exposição a 855 nM do Composto I-5 em fatias do hipocampo de R6/2. A exposição a 855 nM do Composto I-5 por 15 minutos não modificou a amplitude de fEPSP.

[00171] Em fatias do hipocampo de camundongos WT (condições de controle), o HFS acionou uma potencialização das amplitudes evocadas pela resposta que se estabilizou em torno de 35% (fEPSP foram aumentados em $36 \pm 3\%$, no ponto final). Em fatias do hipocampo de camundongos R6/2 (condições de controle), o HFS acionou uma potencialização das amplitudes evocadas por resposta que se estabilizou em torno de 15% (fEPSP foram aumentados em $15 \pm 2\%$, no ponto final). Após a exposição a 855 nM do Composto I-5, o HFS acionou uma potencialização da amplitude evocada por resposta em torno de 40% (fEPSP foram aumentados em $40 \pm 6\%$, no ponto final). (FIG. 1). Desta forma, a potencialização em fatias de R6/2 foi significativamente aumentada (valor $p = 0,0002$, ANOVA de duas vias) em comparação com as fatias R6/2 de controle.

Conclusões.

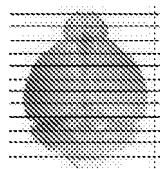
[00172] As características de I/O e propriedades de pulso pareado foram aumentadas após exposição a 855 nM do Composto I-5 em fatias do hipocampo de camundongos R6/2. 855 nM do Composto I-5 foi destituída de efeito na transmissão sináptica basal em fatias do hipocampo de camundongos R6/2, por um período de exposição de 15 minutos. O déficit de LTP das fatias do hipocampo de R6/2 foi restaurado para o nível de amplitude da LTP de fatias do hipocampo de WT após exposição a 855nM do Composto I-5.

Exemplo 6: cGMP induzida por composto em cérebro de camundongo

[00173] **Objetivo.** Determinar o efeito de um composto da invenção na resposta de cGMP em diferentes áreas do cérebro de camundongo (córtex,

hipocampo, cerebelo e estriado).

[00174] **Protocolo.** Camundongos ($n = 9-10$ por condição experimental) foram dosados P.O. com veículo (1% de hidroxipropil metil celulose, 0,2% de Tween80, 0,5% de metil celulose), P.O. com 10 mg/kg do Composto I-2. Trinta minutos após a dosagem, sob anestesia com isoflurano, cada camundongo foi decapitado e seu cérebro foi removido e foi colocado em uma placa de petri gelada contendo solução pastosa de dissecção (saturada com 95% de O₂, 5% de CO₂). Utilizando-se uma espátula gelada, o cérebro foi transferido para uma matriz de cérebro de camundongo com espaçamento coronal para o fatiamento a intervalos de 1 mm, como esquematizado na figura abaixo (não em escala, apenas esquemática).



[00175] O cérebro fatiado foi transferido de volta para a placa de petri contendo solução pastosa de dissecção com IBMX 0,5 mM (saturada com 95% de O₂, 5% de CO₂). O estriado dorsal é dissecado primeiro, seguido pelo hipocampo em segundo, seguido do córtex pré-frontal medial em terceiro, e finalmente, o cerebelo em quarto. Após cada região ter sido dissecada o “naco” do tecido foi imediatamente colocado em um frasco eppendorf que foi colocado em gelo seco pelos 30 minutos prévios. Peças pequenas de tecido congelaram muito rapidamente, em aproximadamente 10 segundos. Após todas as regiões terem sido colocadas em um eppendorf, os eppendorfs foram instantaneamente congelados por imersão em nitrogênio líquido. As amostras de tecido foram armazenadas a -80C. Os níveis de cGMP no cérebro foram determinados por LC/MS. As amostras de cérebro foram homogeneizadas em um tampão aquoso consistindo em 80:20 (V/V%) de água:ácido acético utilizando-se uma sonda de ultrassonicador. Os homogeneizados de cérebro contendo compostos de sGC e ou cGMP foram extraídos do tecido do cérebro por precipitação de proteína com um solvente orgânico contendo padrões internos (IS) seguida de filtração e remoção de fosfolipídio utilizando-se uma placa de remoção de fosfolipídio Phenomenex®

Phree™. As amostras foram analisadas utilizando-se cromatografia líquida (LC) com detecção espectrométrica de massa em tandem (MS/MS) utilizando ionização por eletrospray. A curva padrão de concentração utilizada para a quantificação do(s) composto(s) de cGMP e ou sGC variou de 0,2 a 400 ng/mL. A quantificação de proteína de amostras do cérebro foi determinada utilizando-se o kit de ensaio de proteína BCA.

[00176] Conclusão. Uma dosagem aguda de 10 mg/Kg do Composto I-2 P.O. em camundongos induziu um aumento significativo de cGMP no hipocampo (ANOVA $p = 0,0022$; Veículo *versus* Composto I-2 $p = 0,0035$), cerebelo (ANOVA $p < 0,0001$; Veículo *versus* Composto I-2 $p = 0,0001$) e córtex (ANOVA $p = 0,012$; Veículo *versus* Composto I-2 $p = 0,017$).

Tabela 6a: A concentração de cGMP no hipocampo de camundongo normalizada para concentração de proteína nas amostras.

Hipocampo: nM cGMP/μg de proteína	
Veículo P.O.	Composto I-2 P.O. (10 mg/Kg)
0,033	0,072

Tabela 6b. A concentração de cGMP no estriado de camundongo normalizada para concentração de proteína nas amostras.

Estriado: nM cGMP/μg de proteína	
Veículo P.O.	Composto I-2 P.O. (10 mg/Kg)
0,062	0,104

Tabela 6c: A concentração de cGMP no cerebelo de camundongo normalizada para a concentração de proteína nas amostras.

Cerebelo: nM cGMP/μg de proteína	
Veículo P.O.	Composto I-2 P.O. (10 mg/Kg)
0,364	0,681

Tabela 6d: A concentração de cGMP no córtex de camundongo normalizada para a concentração de proteína nas amostras.

mPFC: nM cGMP/μg de proteína	
Veículo P.O.	Composto I-2 P.O. (10 mg/Kg)
0,075	0,124

Exemplo 7. Teste de Reconhecimento de Novo Objeto (NOR)

[00177] **Objetivo.** Avaliar a eficácia dos compostos da invenção na reversão da perda de memória induzida por MK-801 utilizando-se o teste de Reconhecimento de Novo Objeto (NOR) em ratos machos Long Evans. O NOR é um teste de aprendizado de reconhecimento e recuperação de memória, que se vale da preferência espontânea dos roedores em investigar um objeto novo em comparação com um familiar (Ennaceur e Delacour, 1988). Estudos indicaram que o procedimento NOR envolve várias regiões do cérebro, incluindo o córtex perirrinal (Ennaceur *et al.* 1996, 1997 e Aggleton *et al.* 1997) e o hipocampo (Wood *et al.* 1993 e Clark *et al.* 2000). O teste NOR tem sido empregado extensivamente para a avaliação das propriedades de aumento cognitivo potenciais dos novos compostos de testes. Tendo em vista que o paradigma NOR não envolve recompensa ou estímulos nocivos, provê menos variáveis de confusão quando sendo traduzido em testes análogos conduzidos em experimentos clínicos em humanos. No presente estudo, um modelo de economia de memória foi utilizado para testar o novo composto -- MK-801 (Dizocilpina), antagonista não competitivo do receptor de NMDA foi utilizado para provocar déficit de memória de reconhecimento. Os compostos da invenção foram avaliados para sua eficácia em reverter comprometimento de memória.

Material e Métodos.

[00178] **Animais.** Ratos machos adultos Long-Evans (275-299 gramas na chegada da Envigo, Indianapolis, IN) foram utilizados neste estudo. Os ratos foram colocados nos ambientes experimentais e atribuídos números de identificação únicos (marcas na cauda). Os ratos foram alojados 2 por gaiola em gaiolas de

policarbonato filtro em cima e aclimatados por pelo menos 7 dia antes do teste. O ambiente do animal foi mantido em um ciclo luz/escuro de 12/12 h (luzes acessas a 07:00 EST), 22 ± 1°C e umidade relativa a aproximadamente 50%. Alimento e água foram providos *ad libitum*. Todos os animais foram examinados, manipulados e pesados antes do estudo para garantir uma saúde adequada e para minimizar o estresse não específico associado ao teste. Cada animal foi atribuído randomicamente nos grupos de tratamento. Os experimentos foram conduzidos durante a fase do ciclo com luz.

[00179] *Compostos de teste.* Os seguintes compostos foram utilizados neste estudo:

[00180] MK-801 (0,1 mg/kg; *Sigma-Aldrich*) foi dissolvido em solução salina e injetado IP 15 min antes do treinamento NOR.

[00181] Galantamina (1 mg/kg; *Tocris*) foi dissolvido em solução salina e injetado IP 15 minutos antes do treinamento.

[00182] O **Composto I-2** (0,1, 1, e 10 mg/kg) foi administrado por via oral 60 minutos antes do treinamento. O veículo foi 0,5% de Metilcelulose, 0,2% de Tween e 1% de HPMC em água filtrada. O volume da dose foi de 4 ml/kg

[00183] *Procedimentos experimentais.* O teste NOR foi conduzido em uma arena de campo aberto (40 x 40 cm) colocada em um ambiente com som atenuado sob luz reduzida. Cada rato foi testado separadamente e se tomou o cuidado de remover pistas olfativas/gustativas pela limpeza da arena e dos objetos de teste com álcool 70% entre os experimentos e ratos. Todos os experimentos de treinamento e teste foram gravados em vídeo e pontuados por um observador cego aos tratamentos.

[00184] Nos Dias 1 e 2, os ratos foram deixados explorar livremente a arena (sem objetos no interior) por um período de habituação de 5 minutos. No Dia 3 (dia de treinamento e teste), os ratos receberam veículo (solução salina), soluções de galantamina ou do composto seguidos de MK-801 ou veículo (solução salina). Após o tempo de pré-tratamento, cada animal foi colocado na arena de teste na presença de dois objetos idênticos. Cada rato foi colocado na arena voltado na

mesma direção na mesma posição, e o tempo gasto na exploração ativa dos objetos durante um período de 3 minutos de treinamento (T1) foi registrado. O rato foi retornado para sua gaiola de origem após o treinamento. O teste NOR (T2) foi conduzido 1 hora após T1. Cada rato foi colocado de volta na arena de teste na presença de um objeto familiar e um objeto novo por 5 minutos, e o tempo gasto na exploração de ambos os objetos foi registrado durante faixas de tempo de 0-1, 0-3 e 0-5 min. A ordem de apresentação e posição dos objetos (esquerda/direita) em T2 foram randomizadas entre os ratos de maneira a evitar desvios de preferência de ordem ou de local.

[00185] *Análise Estatística.* Os dados do teste NOR (T2) foram expressos como Índice de Reconhecimento, que é definido como a proporção do tempo gasto na exploração do novo objeto em relação ao tempo gasto na exploração de ambos os objetos ($\text{Novo} / (\text{Familiar} + \text{Novo}) \times 100\%$) durante a sessão de teste. Os dados foram analisados pela utilização do ANOVA de duas vias seguido do teste de LSD de Fisher *post hoc* na faixa de tempo de 0-1, 0-3 e 0-5 minutos separadamente, com significância estabelecida a $P < 0,05$. Os animais com tempo de exploração global abaixo de 10 segundos na sessão de teste de 5 min foram eliminados; os ratos com índice de reconhecimento acima de 90% ou abaixo de 30% também foram eliminados porque sugerem desvios fortes (não memória) entre os dois objetos. E então os que se ficaram fora estatisticamente acima ou abaixo de dois desvios padrão da média foram removidos da análise final.

[00186] *Resultados.* Nenhum dos ratos neste estudo mostrou efeitos colaterais óbvios em qualquer dose. Os ratos mantiveram vigilância, atividade e nível de exploração normais em relação aos objetos. O ANOVA mostrou efeitos do tratamento principal insignificantes no Índice de Reconhecimento durante a faixa de tempo de 0-1 min [$F(5,79)=1,305$, $P>0,05$], principalmente porque os ratos tratados com MK-801 mantiveram memória de reconhecimento relativamente boa nesta faixa de tempo. Este resultado em 0-1 min não é raro nesta versão do NOR porque no início do teste na medida em que a “novidade” e “familiaridade” dos objetos eram relativamente claras. Usualmente os ratos apresentam uma piora progressiva

no grupo MK-801, a não ser que um amplificador de memória seja aplicado. Durante a faixa de tempo de 0-3 minutos, o ANOVA encontrou um efeito do tratamento principal significativo [$F(5,79)=4,237$, $P<0,01$]. O teste *post hoc* mostrou que o MK-801 0,1 mg/kg causou um forte déficit de memória, com um Índice de Reconhecimento se aproximando do nível de chance (50%). A Galantamina (1 mg/kg) e o Composto I-2 a 0,1 mg/kg reverteram significativamente os déficits de memória induzidos por MK-801 ($P < 0,001$ e $P < 0,05$, respectivamente, em comparação com o grupo Veículo / MK-801). Similarmente, o ANOVA mostrou um efeito do tratamento principal significativo durante o a faixa de tempo de 0-5 minutos [$F(5,79)=3,851$, $P<0,01$]. O teste *post hoc* mostrou que o MK-801 a 0,1 mg/kg causou um forte déficit de memória, com um Índice de Reconhecimento se aproximando do nível de chance (50%). A Galantamina (1 mg/kg) e o Composto I-2 a 0,1 mg/kg reverteram significativamente os déficits de memória induzidos por MK-801 ($P < 0,001$ e $P < 0,05$, respectivamente, em comparação com o grupo Veículo / MK-801group).

Tabela 10. Resumo das Medidas de Índice de Reconhecimento (faixa de tempo de 0 a 3 minutos)

Tratamento	n-número	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média	Análise Estatística (valor p)
Veículo + Solução salina de Controle	13	73,78	9,95	2,761	<0,001
Veículo + MK-801	13	56,92	13,93	3,86	N/A
Galantamina + MK-801	14	73,33	9,34	2,50	<0,001
I-2 (0,1 mg/kg) +	13	68,21	11,99	3,33	0,017

MK-801					
I-2 (1 mg/kg) + MK-801	14	63,98	10,41	2,78	0,125
I-2 (10 mg/kg) + MK-801	13	61,76	14,54	4,03	0,299

As comparações estatísticas são feitas para o grupo de tratamento “Veículo + MK-801”. A significância estatística é considerada quando o valor p é menor que 0,05.

[00187] **Resumo.** O composto de referência galantamina (1 mg/kg) reverteu significativamente o déficit cognitivo induzido por MK-801 0,1 mg/kg, sugerindo a validade do teste. O composto de teste I-2 a 0,1 mg/kg também mostrou eficácia na memória NOR após o tratamento de MK-801, sugerindo que este composto possui propriedades de aumento de memória.

Exemplo 8: Fosforilação de pCREB em neurônios primários de rato

[00188] **Objetivo.** Avaliar a capacidade do Composto I-5 em ativar a proteína de ligação a elemento de resposta (CREB) de cAMP em neurônios primários de rato s. CREB é um fator de transcrição celular. Se liga a sequências de DNA chamadas de elementos de resposta (CRE) de cAMP, e regula a transcrição de genes a jusante (Ver Bourtchuladze R, *et al.*, Cell 1994; 79 (1): 59-68). CREB apresenta um papel bem documentado na plásticidade neuronal e formação de memória de longo prazo no cérebro e foi mostrado como sendo integral na formação de memória espacial (Ver Silva AJ, *et al.*, Annual Review of Neuroscience 1998; 21: 127-148). As proteínas CREB são ativadas por fosforilação da Serina 133 por várias quinases, incluindo a proteína quinase dependente de cAMP ou Proteína Quinase A (PKA), proteína quinase dependente de cGMP ou Proteína Quinase G (PKG), e proteínas quinases dependentes de Ca²⁺/calmodulina. (Ver Shaywitz AJ e Greenberg ME, Annual Review of Biochemistry 1999; 68 (1): 821-861 e Wong JC, *et al.*, J Cell Biochem 2012; 113(11):3587-98). O estímulo de CREB poderia apresentar benefícios terapêuticos

para doenças nas quais a cognição, plasticidade neuronal e ou função neuronal está comprometida.

[00189] *Materiais e Métodos.*

[00190] *Compostos.* Composto I-5 foi dissolvido em DMSO como uma solução 10 mM e armazenado a -20°C. De maneira a se obter as concentrações de teste desejadas, concentrações estoque foram diluídas em série em DMSO e então diluídas para a concentração apropriada em tampão de ensaio.

[00191] *Cultura de neurônios primários de rato.* Os neurônios foram isolados de embriões de rato Sprague Dawley no dia embrionário 18 (E18). Aproximadamente 10 embriões foram obtidos de cada rato, e os cérebros totais foram isolados dos embriões. O hipocampo e o córtex foram dissecados dos cérebros em microscópio estereoscópico utilizando-se dois pares de pinças finas. As meninges foram cuidadosamente removidas. Após a dissecação, os tecidos foram cortados e lavados gentilmente uma vez com 10 mL de solução de Hank livre de Ca²⁺ e Mg²⁺ (HBSS, Corning cat #21-022-CM) em um tubo côncico de 15 mL. Após a lavagem, 5 mL de uma solução a 0,25% de tripsina (Invitrogen cat #15090-046) e 0,1% de desoxirribonuclease I (DNase I, Sigma cat #DN-25) foram adicionados aos tecidos no tubo, os quais foram então incubados a 37°C por 15 min. Após a incubação e digestão com as enzimas, os tecidos foram lavados três vezes com HBSS gelado. Após a lavagem, 3 mL de uma solução de 0,1% de DNase I foram adicionados ao tubo e os tecidos foram lentamente pipetados utilizando-se uma pipeta Pasteur de vidro 12 vezes, e então centrifugados a 500×g por 10 min. O pélete celular foi novamente suspenso no meio de cultura (meio Neurobasal, Gibco cat #21103-049), 2% de suplemento B27 (Gibco Cat #17504-044), 0,5 mM de L-glutamina (Corning cat #25-005-Cl), 25 µM de ácido L-glutâmico (Sigma cat #G1251) e 1% de penicilina/estreptomicina (Gibco cat #15070-063)). Subsequentemente, a suspensão celular foi colocada em placas de 96 poços revestida com poli-L-lisina a 100000 células/poço. Vinte e quatro horas depois do plaqueamento, metade do meio de cultura foi removido e substituído pelo meio de cultura conforme descrito acima, mas sem o ácido glutâmico. As células

foram mantidas em um incubador umedecido a 37°C com 5% de CO₂ e utilizadas entre os dias 6-10.

[00192] *Condições de Ensaio.* Para cada concentração de teste, o Composto I-5 foi diluído em 100% de DMSO para 100 vezes de sua concentração final de ensaio. Imediatamente antes do ensaio, o Composto I-5 foi diluído 10 vezes em HBSS (contendo cálcio e magnésio) (10x a concentração final de ensaio) contendo 100 µM de DETA-NONOato (10x a concentração final de ensaio). O meio foi removido e as células foram lavadas uma vez com 90 µL de HBSS (Corning cat # 21-023-CV). As células foram então incubadas com 90 µL de HBSS por 30 min a 37°C. Foram adicionados 10 µL da placa de teste artigo/HBSS/DETA-NONOato às células, que foram incubadas por mais 30 min a 37°C. As concentrações finais de DMSO foram de 1%, a concentração final de DETA-NONOato foi de 30 µM; e as concentrações finais do Composto I-5 foram de 10000 nM, 1000 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 0,1 nM, 0,01 nM, e 0,0 nM. O meio foi removido e as células foram lisadas e o ensaio foi realizado de acordo com o protocolo Cisbio (fosfo-CREB (Ser133) catalog # 64CREPEG) e a placa foi lida utilizando-se o instrumento Envision (PerkinElmer).

[00193] *Análise dos Dados.* Os dados foram analisados com um ajuste de 4 parâmetros (log(agonista) *vs.* resposta – inclinação variável) utilizando-se o Software GraphPad Prism v.7. A EC₅₀ foi interpolada a partir do ajuste de curva e é definida como a concentração na qual o Composto I-5 produz 50% de sua resposta máxima.

[00194] *Resultados.* A fosforilação de CREB em Ser133 estimulada pelo Composto I-5 foi dependente de concentração, com uma EC₅₀ de 0,55 nM. O intervalo de confiança de 95% variou de 0,07 nM a 4,44 nM.

Exemplo 9. Avaliação dos Compostos da Invenção em Modelos de Dor e Testes

[00195] *Objetivo.* Avaliar a eficácia dos compostos da invenção em dor aguda e tônica, dor neuropática, dor inflamatória, dor pós-operatória, e dor visceral.

Materiais e Métodos:

[00196] *Teste da Pressão em Pata.* É medida a hiperalgesia mecânica

estática. Este teste requer a aplicação de uma pressão crescente nas patas traseiras entre uma superfície plana e um ponteiro sem corte. De maneira a se avaliar a ação analgésica de um composto, foi provocada uma inflamação na pata traseira do animal por uma injeção ou lesionada por ligação, enquanto que a outra pata traseira não foi lesionada ou inflamada. O aparelho exerceu uma pressão crescente e constante nas patas traseiras. O limite de reação foi determinado conforme a pressão (g) requerida para produzir a retirada de pata e/ou vocalização. Os animais foram manipulados gentilmente pelo experimentador e a hiperalgesia mecânica estática foi avaliada duas vezes para ambas as patas traseiras.

[00197] *Teste de Movimento de Cauda.* Um calor radiante foi aplicado na cauda. Quando o rato sentiu desconforto, reagiu com um movimento súbito da cauda (movimento de cauda) que interrompeu automaticamente o estímulo e o temporizador para a medida do tempo de reação ou reação nociceptiva latente do animal (período a partir do início do estímulo até a detecção da resposta do animal). Um corte foi previamente fixado em 10 segundos de maneira a se evitar que o tecido fosse danificado.

[00198] *Teste do Ácido Acético.* Foi induzida contração abdominal por injeção intraperitoneal de uma solução a 0,6 % de ácido acético nos ratos (10 mL/kg). O número de contorções (uma torcedura ou deformação do corpo devido à dor) foi registrado a partir do 5º para o 15º minuto após a injeção.

[00199] *Teste da Formalina.* Uma solução a 2,5 % de formalina foi injetada por rota subplantar na pata traseira direita. A pontuação do comportamento da dor foi realizada em ratos por 36 minutos a cada 3 minutos de acordo com as seguintes pontuações:

0 = comportamento normal do membro traseiro injetado para suportar o corpo

2 = retirada total da pata injetada

3 = lambida, mordedura ou agitação da pata injetada.

[00200] *Modelo de Bennett.* Foi induzida mononeuropatia periférica por

ligação frouxa do nervo ciático em ratos anestesiados (Xilazina 10 mg/kg i.p., cetamina 60 mg/kg i.p.) em D-14. Em resumo, o nervo ciático comum foi exposto ao nível do meio da coxa por dissecação sem corte através do bíceps femoriais. Próximas à trifurcação ciática, quatro ligaduras foram feitas frouxamente em torno desta com cerca de 1 mm de espaçamento. Foi tomado um grande cuidado para amarrar as ligaduras, de tal forma que o diâmetro do nervo foi observado como apenas fracamente constrito. Após a cirurgia, os animais se recuperaram por 4 dias, o teste ocorreu 10 dias após o período de recuperação (isto é, 14 dias após a cirurgia).

[00201] *Oxaliplatina.* Indução: Foi induzida uma neuropatia aguda por uma única injeção intraperitoneal de oxaliplatina (6 mg/kg, i.p) 30 horas antes do teste. Teste da acetona: A alodinínia a frio foi medida utilizando-se o teste da acetona. Neste teste, a latência da retirada da pata traseira foi medida após a aplicação de uma gota de acetona (50 µL) na superfície plantar de ambas as patas traseiras três vezes para ambas as patas traseiras alternativamente com intervalos de aproximadamente 2-3 min.

[00202] *Caragenana.* Indução: Três horas antes da avaliação do limite nociceptivo utilizando-se o teste da pressão de pata 100 µL de uma suspensão a 2% de caragenana foram injetados no aspecto plantar da pata traseira direita. O teste da pressão de pata foi então conduzido como descrito acima.

[00203] *Caulina.* Indução: Foi induzida em ratos uma artrite unilateral por uma injeção intra-articular de uma suspensão a 10% de caulina na articulação do joelho da pata traseira direita sob anestesia com gás (3,5% de isoflurano/3L/min). Pontuação de marcha: A pontuação de marcha é avaliada 3h 30 min após a administração de caulina por:

0: marcha normal

1: desabilidade média

2: levantamento intermitente da pata

3: pata elevada.

[00204] *Modelo de Brennan.* Cirurgia: A cirurgia foi realizada sob anestesia

com gás (2,5% de isoflurano/3L/min). Para todos os ratos, o aspecto plantar da pata traseira esquerda foi exposto e uma incisão longitudinal de 1 cm foi feita utilizando-se uma lâmina cirúrgica, através da pele e fáscia do aspecto plantar do pé, iniciando 0,5 cm da borda proximal do calcanhar e se estendendo na direção dos dedos do pé. O músculo plantar foi elevado e incisado longitudinalmente enquanto que as inserções permaneceram intactas. Após hemostase com pressão suave, a pele foi costurada com duas suturas. Após a cirurgia, os animais foram deixados recuperar em suas gaiolas.

[00205] *Teste Eletrônico de Von Frey.* A alodinia tátil foi avaliada utilizando-se o teste eletrônico de Von Frey 24 h após a cirurgia. O teste requer a aplicação de uma pressão crescente sobre o aspecto plantar das patas traseiras. O aparelho exerceu uma força constante sobre as patas traseiras. Os limites de reação foram determinados como a pressão (g) requerida para produzir retirada da pata. Cada medida de limite de reação foi repetida três vezes para ambas as patas traseiras com intervalos de aproximadamente 2 a 3 min.

[00206] *TNBS.* Cirurgia: Foi induzida uma sensibilidade do cólon por administração cirúrgica de TNBS sete dias antes do teste de comportamento (D-7). Os animais em jejum (de um dia para o outro) foram submetidos a cirurgia. Em resumo, sob anestesia (Xilazina 10 mg/kg i.p., cetamina 60 mg/kg i.p.), foi feita a injeção de TNBS (50 mg/kg, 1 mL/kg) na parte proximal do cólon (1 cm do ceco). Após a cirurgia, os animais retornaram para suas respectivas gaiolas em um ambiente regulado, e foram alimentados *ad libitum* até o D-1 (os animais foram postos em jejum por 24 horas antes da distensão). Distensão colorretal: Sete dias (D₀) após a injeção de TNBS, a sensibilidade do cólon foi avaliada nos animais em jejum (de um dia para o outro) pela medição da pressão intra-colônica requerida para induzir uma resposta comportamental durante a distensão do cólon. De maneira a realizar a distensão, um balão de 5 cm foi gentilmente inserido no cólon de animais em vigília a 10 cm do ânus e o cateter foi preso com fita na base da cauda. Após um período de aclimatação de 30 min com o balão inserido, a pressão colônica foi gradualmente aumentada em etapas de 5 mm Hg a cada 30 segundos de

5 a 75 mm Hg (corte) até um comportamento de dor estivesse evidenciado. O comportamento de dor foi caracterizado por uma elevação da parte traseira do corpo dos animais e uma contração abdominal claramente visível a uma cólica severa. Foram realizadas duas determinações.

[00207] Os resultados para os modelos de dor aguda e tônica, dor neuropática, dor inflamatória, dor pós-operatória e dor visceral e teste para os animais tratados com 10 mg/kg do Composto I-1 PO foram significativos e estão apresentados abaixo.

Resultados.

Modelo da Dor	Modelo-teste	Composto I-2, p.o., 10 mg/kg	Referência Interna	
		% de atividade <i>vs.</i> veículo	Referência ID	% de atividade <i>vs.</i> veículo
Dor Aguda e Tônica	Ratos saudáveis- teste da pressão de pata	-10%	Morfina 4 mg/kg s.c.	69%
	Ratos saudáveis- teste do movimento de cauda	15%	Morfina 4 mg/kg s.c.	66%
	Teste do ácido acético – Cólicas abdominais	59%	(-) U50, 488 H 3mg/kg s.c.	100%
	Teste da	61%	Morfina 4	57%

	formalina - Pontuação (fase inicia)		mg/kg s.c.	
	Teste da formalina - Pontuação (fase final)	11%	Morfina 4 mg/kg s.c.	38%
Dor neuropática	Modelo de Bennett – Testa da pressão de pata	65%	Morfina 3 mg/kg s.c.	191%
	Teste da Oxaliplatina- Acetona (tempo de reação)	127%	Gabapentina 100 mg/kg, po	82%
Dor Inflamatória	Carragenana- teste da pressão de pata	75%	Indometacina 30 mg/kg p.o.	100%
	Caulina – pontuação de marcha	88%	Indometacina 10 mg/kg p.o.	58%
Dor Pós- operatória	Modelo de Brennan – Teste eletrônico de Von Frey	16%	Morfina 4 mg/kg s.c.	88%
Dor Visceral	TNBS- Distensão Colorectal	43%	(-) U50, 488 H 3mg/kg s.c.	103%

Tese: 120 minutos após o tratamento. N = 4 / model/ teste. Os resultados estão

expressos para cada grupo como uma percentagem da atividade calculada a partir do valor médio dos animais tratados com veículo e comparados com animais “naïve”, pata de controle ou valor de corte, dependendo do teste.

[00208] **Conclusões.** O Composto I-2 demonstrou efeitos nos testes de ácido acético e formalina para dor aguda. O Composto I-2 demonstrou efeitos no modelo de Bennett/Teste da pressão de pata e nos modelos de teste de Oxaliplatina-Acetona para dor neuropática. O Composto I-2 demonstrou efeitos nos modelos de teste de carragenana-teste da pressão de pata e caulina-pontuação de marcha de dor inflamatória. O Composto I-2 demonstrou efeitos no modelo de teste de Brennan – Teste eletrônico de Von Frey para dor pós-operatória. O Composto I-2 demonstrou efeitos no modelo de teste de TNBS- Distensão colorretal para dor visceral.

Exemplo 10. Resposta de cGMP induzida por dose do Composto em cérebro de camundongo

[00209] **Objetivo.** Determinar o efeito de diferentes doses de um composto da invenção na resposta de cGMP no cérebro de camundongo (cerebrum).

[00210] **Protocolo.** Dia experimental 1: Camundongos em jejum de um dia para o outro com acesso *ad libitum* a água. Dia experimental 2: Os camundongos (n = 10 por condição experimental) foram dosados P.O. com veículo (1% de hidroxipropil metil celulose, 0,2% de Tween80, 0,5% de metil celulose), 3 ou 10 mg/Kg do Composto I-2 preparado em veículo. Trinta minutos após a dosagem, sob anestesia com isoflurano, cada camundongo foi decapitado e seu cérebro foi removido. O cerebrum foi separado de cada cérebro e colocado em tubos falcon de 15 ml separados e rapidamente congelados por imersão em líquido nitrogênio. As amostras de tecido foram armazenadas -80C. Os níveis de cGMP no cérebro foram determinados por LC/MS. As amostras de cérebro foram homogeneizadas em um tampão aquoso consistindo em 80:20 (V/V%) de água:ácido acético utilizando-se uma sonda de ultrassonicador. Os homogeneizados de cérebro contendo compostos de sGC e/ou cGMP foram extraídos do tecido do cérebro por precipitação de proteína com um solvente orgânico contendo padrões internos (IS) seguido da filtração e remoção de fosfolipídio utilizando-se uma placa de remoção de

fosfolipídio Phenomenex® Phree™. As amostras foram analisadas utilizando-se cromatografia líquida (LC) com detecção espectrométrica de massa em tandem (MS/MS) utilizando ionização por eletrospray. As concentrações de curva padrão utilizadas para a quantificação de composto(s) de cGMP e ou sGC variaram de 0,2 a 400 ng/mL. A quantificação da proteína das amostras de cérebro foi determinada utilizando-se o kit de ensaio de proteína BCA

[00211] **Conclusão.** Dosagem aguda do Composto I-2 a 10 e 3 mg/Kg P.O. aumentos de cGMP em cérebro de camundongo em comparação com os animais dosados com veículo ($p < 0,0001$ e $p < 0,31$, ANOVA seguido de comparações planejadas).

Exemplo 11: Efeito sobre a proteína BDNF no estriado dorsal de rato

[00212] **Objetivo.** Determinar o efeito do tratamento com o Composto I-2 na expressão de BDNF no estriado de rato, em um modelo de lesão cerebral induzida por ácido quinolínico

[00213] **Protocolo.** Dia Experimental 1: Os ratos foram anestesiados profundamente com isoflurano e cada rato recebeu uma infusão unilateral de 0,25 μ l de ácido quinolínico (QA) 50 mM no estriado dorsal (12,5 nmoles de QA no hemisfério esquerdo ou direito). O estriado dorsal contralateral à infusão de QA em cada rato recebeu uma infusão de controle de 0,25 μ l de PBS (lateral de controle). Alguns animais foram dosados S.C. com veículo ($n = 5$) ou 10 mg/Kg do Composto I-2 ($n = 6$) cerca de 30 minutos após a infusão com QA. Os dias experimentais 2-8: Os ratos foram dosados a cada 24 h P.O. com Veículo ou 10 mg/Kg do Composto I-2. Cerca de 24 h após a última dosagem de veículo ou Composto I-2, os ratos foram anestesiados, perfusados com PBS seguindo-se perfusão com 4% de Paraformaldeído em PBS; o tecido do cérebro foi coletado e colocado em um tubo falcon coberto com 4% de Paraformaldeído (PAF) em PBS por cerca de 14 h a 4°C e então substituído por PBS com 30% de uma solução de sacarose por cerca de 48 h. O tecido do cérebro foi cortado em fatias coronais de n 40 μ m e armazenado em PBS a 4°C. As fatias contendo estriado dorsal foram marcadas por incubação com anticorpos primários de camundongo anti-NeuN e coelho anti-BDNF, seguidos pela

incubação com anticorpos secundários anti-coelho conjugado com Alexa Fluor 594 e anti-camundongo conjugado com Alexa Fluor 488. Imagens da área dorsomedial em torno da lesão por QA ou área equivalente no hemisfério de controle foram tomadas utilizando-se microscopia de fluorescência confocal. As imagens foram analisadas utilizando-se o software imageJ para se determinar a intensidade média de BDNF nas células positivas para NeuN.

[00214] **Conclusão.** A intensidade média da marcação de BDNF em células positivas para NeuN em torno da lesão de QA (lado QA) é significativamente reduzida em comparação com as células positivas para NeuN no hemisfério de controle (lateral de controle); $p < 0,0001$, ANOVA seguido de múltiplas comparações. O tratamento com o Composto I-2 a 10 mg/kg uma vez ao dia por 7 dias resulta no aumento da intensidade média de BDNF em células positivas para NeuN em torno da lesão por QA, em comparação com o tratamento com veículo; $p < 0,01$, ANOVA seguido de comparações múltiplas. O tratamento com o Composto I-2 a 10 mg/kg uma vez ao dia por 7 dias resulta no aumento da intensidade média de BDNF em células positivas para NeuN no estriado dorsomedial sem uma lesão (lateral de controle), em comparação com o tratamento com veículo; $p < 0,0001$, ANOVA seguido de comparações múltiplas.

[00215] Várias realizações da invenção podem ser descritas no texto abaixo:

- [1]. Um composto mostrado na Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.
- [2]. Uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável e um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de [1] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção.
- [3]. Uma forma de dosagem compreendendo a composição farmacêutica de [2] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção.
- [4]. Um método para o tratamento de uma doença, condição de saúde ou distúrbio do SNC em um indivíduo necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração, em uma terapia separada ou de combinação, de uma quantidade

terapeuticamente efetiva de [1], [2], ou [3] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção.

[5]. O método de [4] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é selecionada de doença de Alzheimer (AD), esclerose lateral amiotrófica (ALS ou doença de Lou Gehrig), síndrome de Down, demência, demência vascular (VD), comprometimento cognitivo vascular, demência mista, demência de Binswanger (encefalopatia aterosclerótica subcortical), arteriopatia dominante autossômica cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL ou síndrome de CADASIL), degeneração ou demência frontotemporal lobar, demência associada a HIV (incluindo comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI), distúrbio neurocognitivo menor (MND), e demência associada a HIV (HAD) (também chamada de demência complexa da AIDS [ADC] ou encefalopatia por HIV), demência do corpo de Lewy, demência pré-senil (comprometimento cognitivo brando ou MCI), glaucoma, doença de Huntington (ou coreia de Huntington, HD), esclerose múltipla (MS), atrofia do sistema múltiplo (MSA), Doença de Parkinson (PD), Parkinsonismo Plus, ataxias espinocerebelares, doença de Steele-Richardson-Olszewski (paralisia supranuclear progressiva), distúrbio do déficit de atenção (ADD) ou distúrbio da hiperatividade e déficit de atenção (ADHD).

[6]. O método de [5] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é a doença de Alzheimer.

[7]. O método de [6] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença é a doença de Alzheimer moderada ou doença de Alzheimer de moderada a severa.

[8.] O método de [5] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é demência vascular. O método de [5] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é demência mista.

[9]. O método de [5] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é a doença de Huntington.

[10]. O método de [5] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção,

onde a doença do SNC é a doença de Parkinson.

[11]. O método de [5] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é CADASIL.

[12]. O método de [5] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é comprometimento cognitivo brando.

[13]. O método de [4] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é selecionada de lesões penetrantes da cabeça ou traumáticas (fechadas ou abertas), lesão cerebral traumática (TBI), lesão não traumática no cérebro, derrame, (em particular, derrame isquêmico), aneurisma, hipoxia, comprometimento cognitivo ou disfunção resultante de lesões cerebrais ou distúrbios neurodegenerativos.

[14]. O método de [4] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é selecionada de uma distonia, incluindo distonia generalizada, focal, segmental, sexual, intermediária, genética/primária ou reação distônica aguda; ou uma discinesia, incluindo aguda, crônica/tardia, ou discinesia não motora e induzida por levo-dopa (LID).

[15]. O método de [4] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é um distúrbio psiquiátrico, mental, de humor ou afetivo selecionado de um distúrbio bipolar, esquizofrenia, psicose genérica, psicose induzida por droga, um distúrbio delirante, a distúrbio esquizoafetivo, distúrbio compulsivo obsessivo (OCD), um distúrbio depressivo, um distúrbio de ansiedade, um distúrbio do pânico ou distúrbio de estresse pós-traumático (PTSD).

[16]. O método de [4] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde a doença do SNC é selecionada de distúrbios caracterizados por uma redução relativa da plasticidade sináptica e dos processos sinápticos incluindo Fragile X, distúrbio de Rhett, síndrome de Williams, síndrome de Renpenning, distúrbios do espectro do autismo (ASD), autismo, síndrome de Asperger, distúrbio do desenvolvimento pervasivo ou distúrbio desintegrante infantil.

[17]. O método de [4] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, onde o distúrbio do SNC é selecionado de chemo brain, comportamento vicioso

induzido por levo-dopa, alcoolismo, dependência de narcótico, incluindo a anfetaminas, opiatos ou outras substâncias ou abuso de substância.

[18]. [1], [2], ou [3] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, para uso no tratamento de uma doença do SNC.

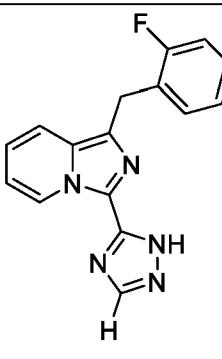
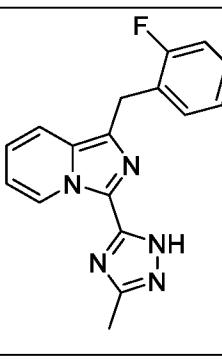
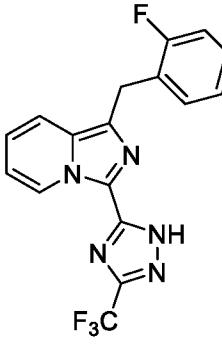
[19]. Uso de [1], [2], ou [3] acima, ou de acordo com outras realizações da invenção, para o tratamento de uma doença do SNC.

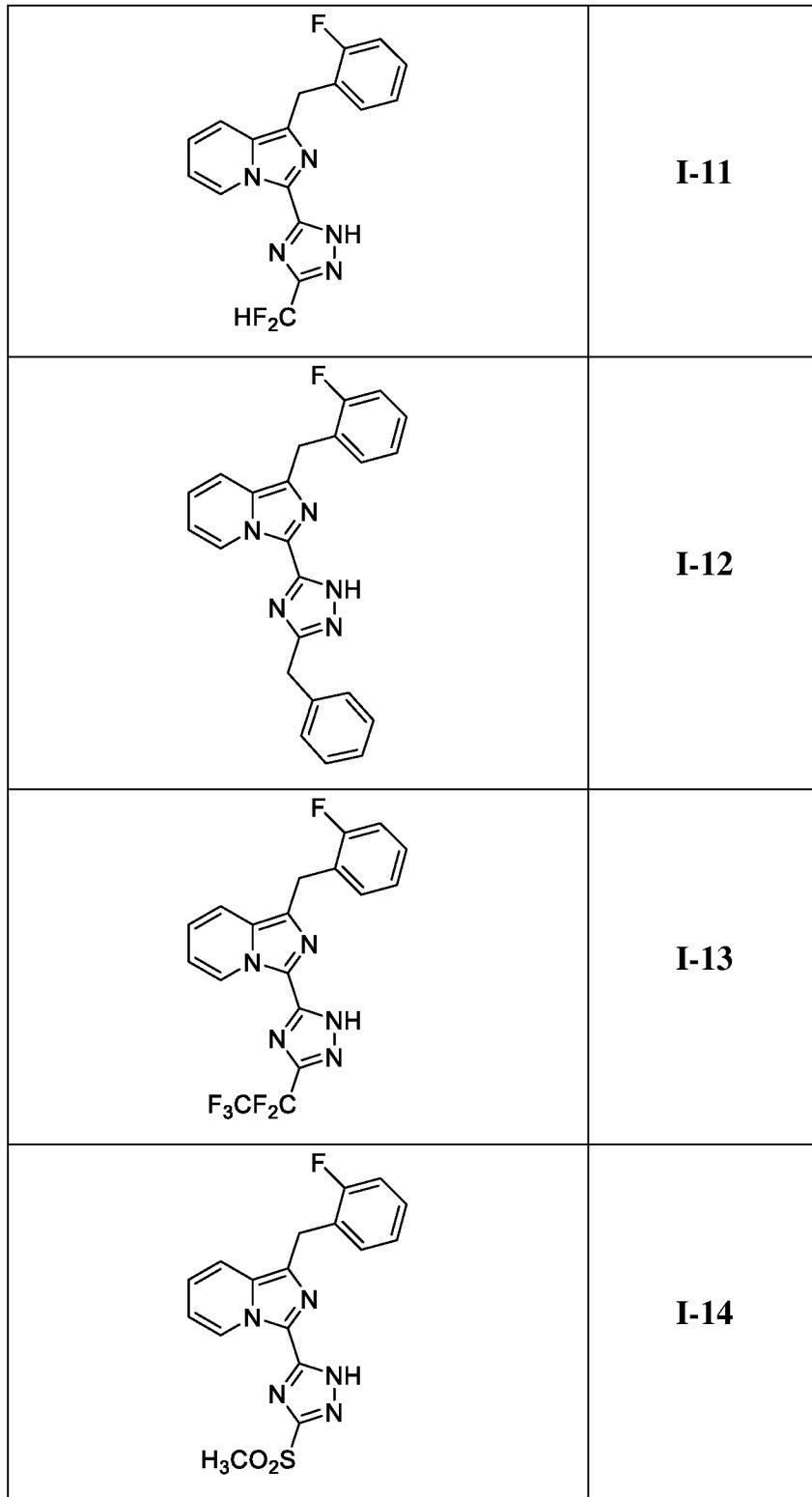
[00216] Embora realizações típicas tenham sido apresentadas para o propósito de ilustração, a descrição acima e os exemplos não devem ser considerados como uma limitação do escopo da invenção. Desta forma, várias modificações, adaptações e alternativas podem ocorrer a um técnico no assunto sem se afastar do espírito e escopo da presente invenção.

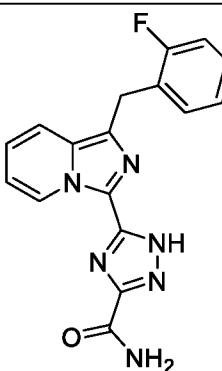
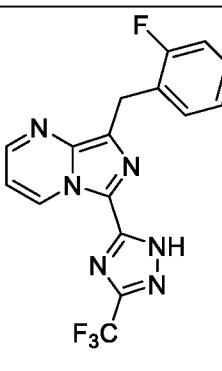
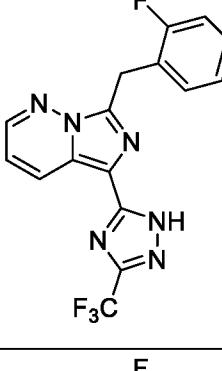
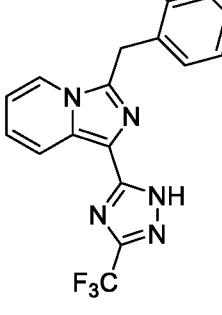
REIVINDICAÇÕES

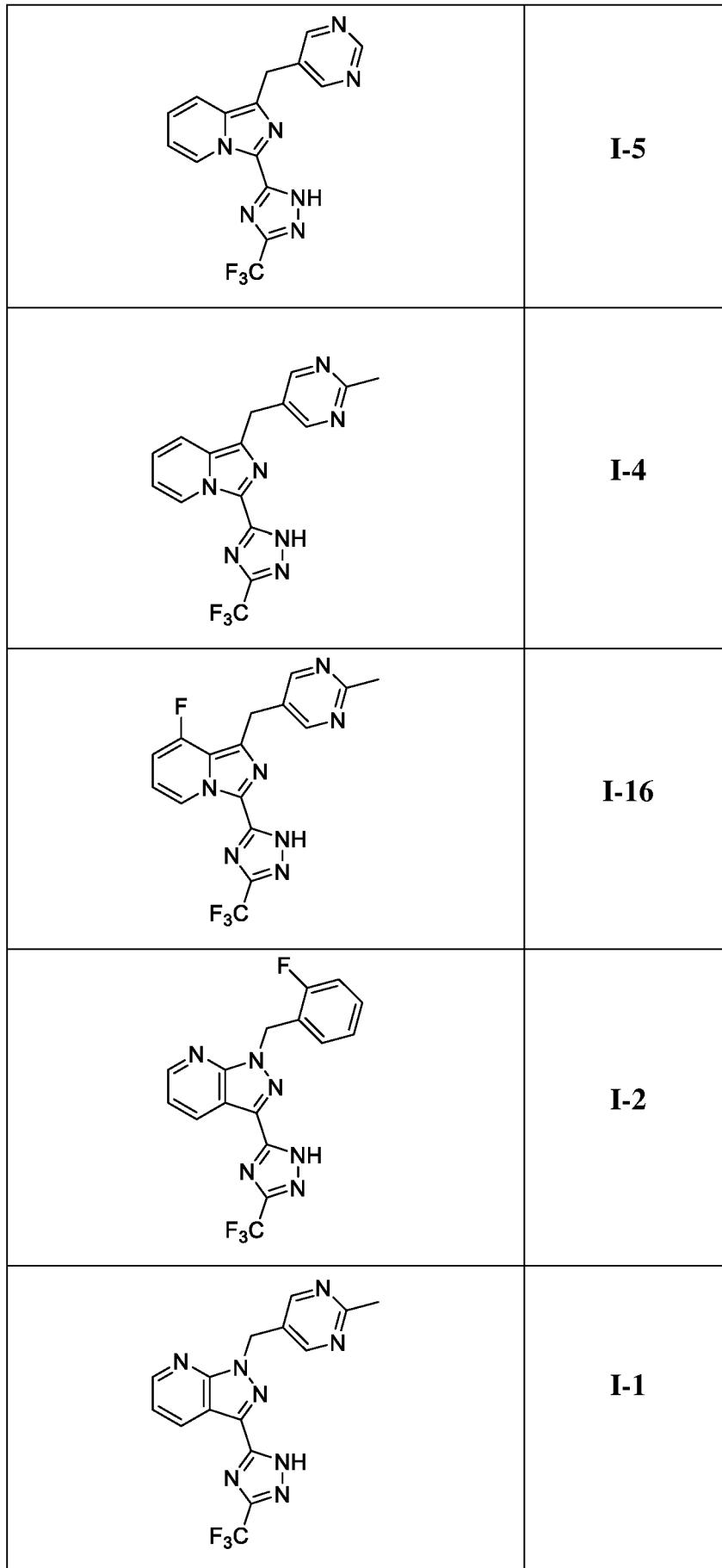
1. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender um composto da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável:

Tabela I

Estrutura	Composto Número
	I-8
	I-9
	I-3

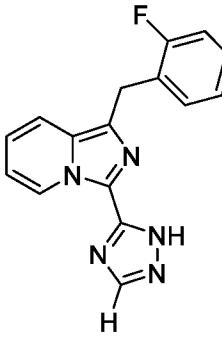
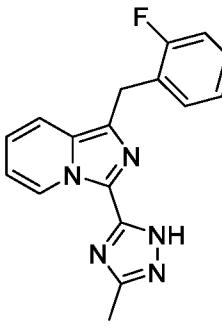


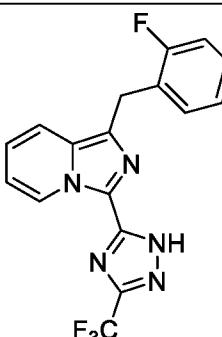
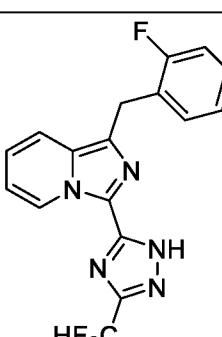
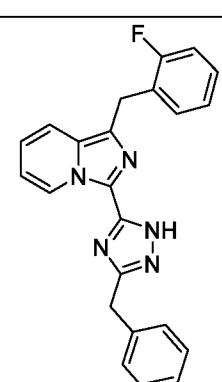
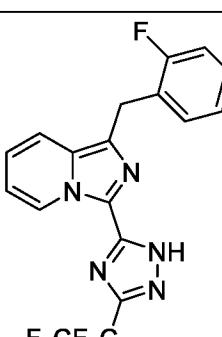
	I-15
	I-7
	I-6
	I-10

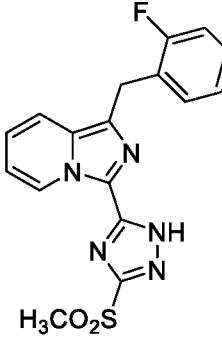
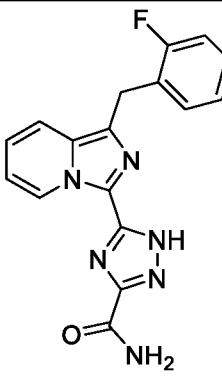
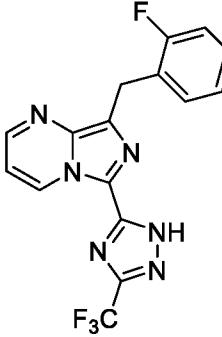
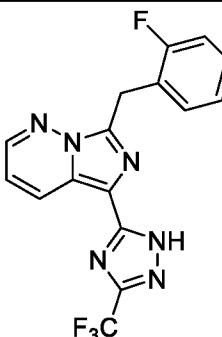


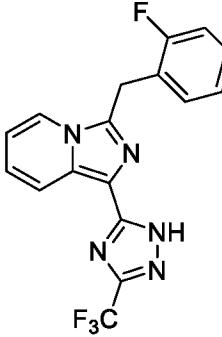
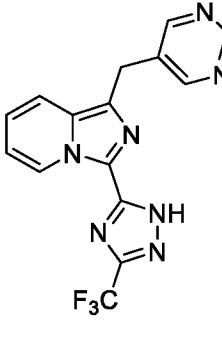
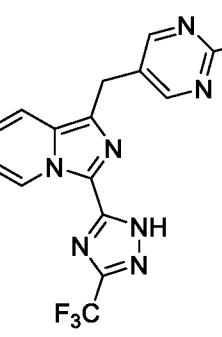
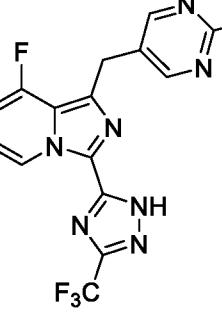
2. Forma de dosagem **caracterizada** pelo fato de compreender a composição farmacêutica da reivindicação 1.
3. Método de tratamento de uma doença, condição de saúde ou distúrbio do SNC em um indivíduo necessitando de tal tratamento, **caracterizado** pelo fato de compreender a administração, em uma terapia separada ou de combinação, de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ao indivíduo, onde o composto é selecionado daqueles mostrados na Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem compreendendo o dito composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste:

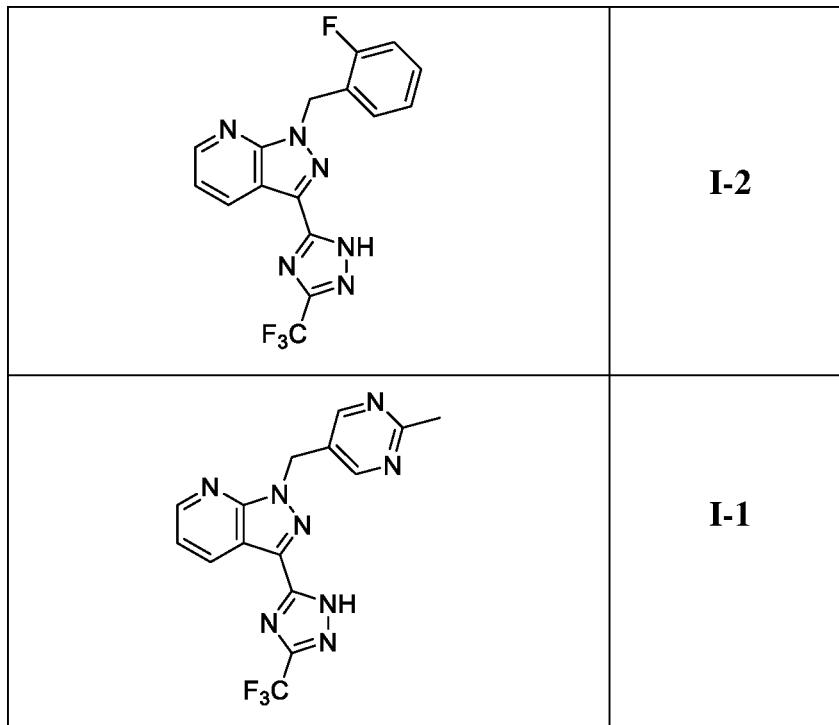
Tabela I

Estrutura	Composto Número
	I-8
	I-9

	I-3
	I-11
	I-12
	I-13

	I-14
	I-15
	I-7
	I-6

	I-10
	I-5
	I-4
	I-16



4. Método de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser selecionada de doença de Alzheimer (AD), esclerose lateral amiotrófica (ALS ou doença de Lou Gehrig), síndrome de Down, demência, demência vascular (VD), comprometimento cognitivo vascular, demência de Binswanger (encefalopatia aterosclerótica subcortical), arteriopatia dominante autossômica cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL ou síndrome de CADASIL), degeneração ou demência frontotemporal lobar, demência associada a HIV, demência do corpo de Lewy, demência pré-senil (comprometimento cognitivo brando ou MCI), glaucoma, doença de Huntington (ou coreia de Huntington, HD), esclerose múltipla (MS), atrofia do sistema múltiplo (MSA), Doença de Parkinson (PD), Parkinsonismo Plus, ataxias espinocerebelares, doença de Steele-Richardson-Olszewski (paralisia supranuclear progressiva), distúrbio do déficit de atenção (ADD) ou distúrbio da hiperatividade e déficit de atenção (ADHD).

5. Método de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser a doença de Alzheimer.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de ser a doença de Alzheimer de branda a moderada ou doença de Alzheimer de moderada a

severa.

7. Método de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser demência vascular.
8. Método de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de doença do SNC ser a doença de Huntington.
9. Método de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser a doença de Parkinson.
10. Método de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser CADASIL.
11. Método de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser o comprometimento cognitivo brando.
12. Método de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser selecionada de lesões penetrantes da cabeça ou traumáticas (fechadas ou abertas), lesão cerebral traumática (TBI), lesão não traumática no cérebro, derrame, aneurisma, hipoxia, comprometimento cognitivo ou disfunção resultante de lesões cerebrais ou distúrbios neurodegenerativos.
13. Método de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser selecionada de uma distonia, incluindo distonia generalizada, focal, segmental, sexual, intermediária, genética/primária ou reação distônica aguda; ou uma discinesia, incluindo aguda, crônica/tardia, ou discinesia não motora e induzida por levo-dopa (LID).
14. Método de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser um distúrbio psiquiátrico, mental, de humor ou afetivo selecionado de um distúrbio bipolar, esquizofrenia, psicose genérica, psicose induzida por droga, um distúrbio delirante, um distúrbio esquizoafetivo, distúrbio compulsivo obsessivo (OCD), um distúrbio depressivo, um distúrbio de ansiedade, um distúrbio do pânico ou distúrbio de estresse pós-traumático (PTSD).
15. Método de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser selecionada de distúrbios caracterizados por uma redução relativa na plasticidade sináptica ou nos processos sinápticos incluindo Fragile X, distúrbio de

Rhett, síndrome de Williams, síndrome de Renpenning, distúrbios do espectro do autismo (ASD), autismo, síndrome de Asperger, distúrbio do desenvolvimento pervasivo ou distúrbio desintegrante infantil.

16. Método de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato do distúrbio do SNC ser selecionado de nevoeiro quimioterápico (“chemo brain”), comportamento vicioso induzido por levo-dopa, alcoolismo, dependência de narcótico, incluindo a anfetamina, opiatos ou outras substâncias ou abuso de substância.
17. Estimulante de sGC ou uma composição farmacêutica ou forma de dosagem compreendendo o dito estimulante de sGC, para uso no tratamento de uma doença do SNC, **caracterizado** pelo fato de ser um mostrado na Tabela I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.
18. Use de um estimulante de sGC mostrado na Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem compreendendo o dito composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste, **caracterizado** pelo fato de ser para o tratamento de uma doença do SNC.
19. Método de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato da doença do SNC ser demência mista.

RESUMO

TRATAMENTO DE DOENÇAS DO SNC COM ESTIMULANTES DE sGC

O presente relatório refere-se ao uso de estimulantes de ciclase guanilato solúvel (sGC), sais farmaceuticamente aceitáveis destes e formulações farmacêuticas ou formas de dosagem os compreendendo, separadamente ou em combinação com um ou mais agentes adicionais, para o tratamento de várias doenças do SNC, onde é desejável um aumento no estímulo de sGC, ou um aumento na concentração de óxido nítrico (NO), ou guanosina cíclica 3',5'-monofosfato (cGMP) ou ambos, ou uma sobre-regulação da rota de NO.