

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

(21) **PI0708777-2 A2**

(22) Data de Depósito: 09/03/2007
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 271/07 2006.01
A61K 31/4245 2006.01
A61P 19/10 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO QUÍMICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2006 US 60/782,289, 14/03/2006 DK PA 2006 00360, 14/03/2006 DK PA 2006 00360, 15/03/2006 US 60/782,289

(73) Titular(es): Neurosearch A/S

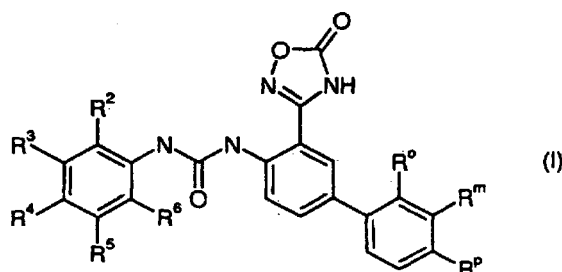
(72) Inventor(es): Bjarne H. Dahl, Lars Siim Madsen, Palle Christophersen

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007052243 de 09/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/104719 de 20/09/2007

(57) Resumo: COMPOSTO QUÍMICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO. A presente invenção diz respeito a novos derivados de difeniluréia da fórmula (I) útil como bloqueadores do canal de cloreto ou moduladores do canal de BK_s. Em outros aspectos a invenção diz respeito ao uso destes compostos em um método para a terapia, e às composições farmacêuticas que compreendem os compostos da invenção.





PI0708777-2

"COMPOSTO QUÍMICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO"

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção diz respeito a novos derivados de difeniluréia úteis como bloqueadores do canal de cloreto ou Moduladores do canal de BK_{Ca} :

Em outros aspectos a invenção diz respeito ao uso destes compostos em um método para a terapia, e às composições farmacêuticas que compreendem os compostos da invenção.

10

FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

Os canais de cloreto servem para uma ampla variedade de funções celulares específicas e contribuem para a função normal i.a. das células esqueléticas e do músculo liso. Os canais de cloreto são provavelmente encontrados em cada célula, das bactérias aos mamíferos. Suas incumbências fisiológicas variam da regulação do volume celular até a estabilização do potencial de membrana, transporte transepitelial ou transcelular e acidificação de organelas intracelulares.

20 Do mesmo modo, os canais de BK ativados por Ca^{2+} estão presentes em muitas células incluindo. A maioria das células nervosas centrais e periféricas, células do músculo estriado, células cardíacas, células do músculo liso das vias aéreas, da vasculatura, do trato gastrointestinal e bexiga, nas glândulas endo- e exócrinas incluindo as células b pancreáticas e nos túbulos renais.

25

Existe uma necessidade forte contínua de fornecer compostos ativos como bloqueadores do canal de cloreto ou moduladores do canal de BK_{Ca} e com um perfil farmacológico otimizado. Além disso, existe uma forte necessidade para descobrir compostos eficazes sem os efeitos colaterais indesejados associados com os compostos mais

antigos.

A WO 2005/023237 e a WO 2005/023238 (Poseidon Pharmaceuticals A/S) descrevem o uso de abridores do canal de ERG para o tratamento de doenças neuronais relacionadas com a hiperexcitabilidade e arritmias cardíacas. Entre os compostos divulgados está a 1-(3-trifluorometil-
 5 fenil)-3-[2-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-(4'-N,N-dimetil-carbamoil)-bifenil]uréia.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

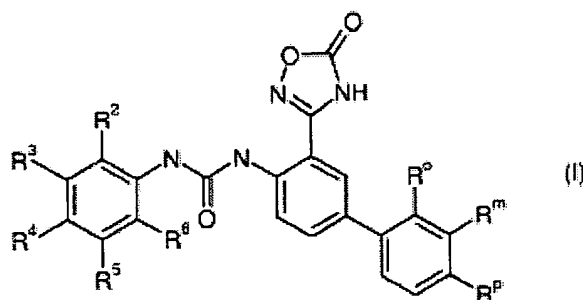
É um objetivo da invenção fornecer novos compostos que
 10 atuem como bloqueadores do canal de cloreto ou moduladores do canal de BK_{Ca} .

Um outro objetivo da invenção é o fornecimento de compostos com uma melhor seletividade. Ainda um outro objetivo é o fornecimento de compostos com uma potência melhor.

15 Um outro objetivo da invenção é o fornecimento de compostos que atuem na célula ou canais de cloreto específicos de tecido ou canais de BK_{Ca} . Ainda um outro objetivo é o fornecimento de compostos que atuem nos grupos específicos ou subtipos de canais de cloreto.

Ainda um outro objetivo é o fornecimento de composto com
 20 propriedades farmacodinâmicas mais ideais tais como comportamento cinético, biodisponibilidade, solubilidade e eficácia.

No seu primeiro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula geral I,



qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus

isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^o , R^m , R^p , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos abaixo.

Em seu segundo aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica, que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com pelo menos um carreador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitáveis.

Em um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou uma condição de um mamífero, incluindo um ser humano, doença, distúrbio ou condição estes que são responsivos ao bloqueio de canais de cloreto ou modulação de canais de BK_{Ca} - ou para a fabricação de um medicamento útil para aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica.

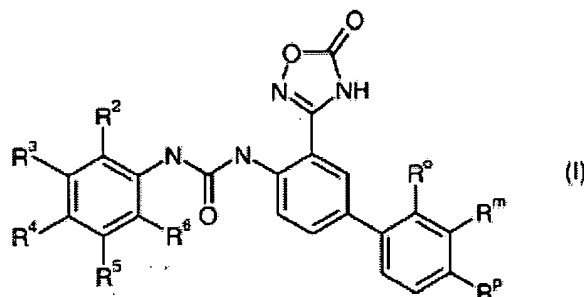
Ainda em um outro aspecto, a invenção diz respeito a um método para tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou uma condição de um corpo de animal vivo, incluindo um ser humano, distúrbio, doença ou condição estes que são responsivos pelo bloqueio de canais de cloreto ou modulação de canais de BK_{Ca} , método este que compreende a etapa de administrar a um tal corpo de animal vivo em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outros objetivos da invenção estarão evidentes à pessoa habilitada na técnica a partir da seguinte descrição detalhada e exemplos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Derivados de difeniluréia

Em seu primeiro aspecto, a invenção fornece um composto químico da fórmula I,



5 qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que

R^0 , R^m , R^p , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 independentemente um do outro representam hidrogênio, halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

10 Em uma forma de realização do composto da fórmula I, R^0 representa hidrogênio; R^m representa hidrogênio; e R^p representa halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi. Em uma outra forma de realização, R^0 representa hidrogênio; R^m representa, hidrogênio; e R^p representa halo ou trifluorometila. Em uma forma de realização especial, R^p

15 representa trifluorometila.

Ainda em uma outra forma de realização, R^3 , R^4 , R^5 e R^6 representam hidrogênio; e R^2 representa halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi. Em uma forma de realização especial, R^2 representa halo, tal como cloro.

20 Em uma outra forma de realização, R^2 , R^4 , R^5 e R^6 representam hidrogênio; e R^3 representa halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi. Em uma forma de realização especial, R^3 representa halo, tal como bromo.

Ainda em uma outra forma de realização, R^2 , R^5 e R^6

representam hidrogênio; e R^3 e R^4 independentemente um do outro representam halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi. Em uma outra forma de realização, R^3 e R^4 independentemente um do outro representam halo ou trifluorometila. Em uma forma de realização especial, um de R^3 e R^4 representa halo, tal como cloro, e o outro de R^3 e R^4 representa trifluorometila. Em uma outra forma de realização, R^3 representa trifluorometila e R^4 representa halo, tal como cloro.

Em uma outra forma de realização, R^2 , R^4 e R^6 representam hidrogênio; e R^3 e R^5 independentemente um do outro representam halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi. Em uma forma de realização especial, R^3 e R^5 independentemente um do outro representam halo. Em uma outra forma de realização, R^3 representa flúor e R^5 representa flúor.

Em uma forma de realização especial o composto da invenção

é

N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il] uréia;

N-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il]- uréia;

N-(3-Bromo-fenil)-N'-{3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometilbifen-4-il] uréia;

N-(2-Cloro-fenil)-N'-{3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometilbifenil-4-il] uréia;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Definição de Substituintes

No contexto desta invenção halo representa flúor, cloro, bromo ou iodo.

Alquila significa uma cadeia reta ou cadeia ramificada de um a seis átomos de carbono, incluindo mas não limitado a, metila, etila, propila,

isopropila, butila, isobutyla, t-butila, pentila, e hexila; metila, etila, propila e isopropila são grupos preferidos.

Alcóxi é O-alquila, em que alquila é como definido acima.

Sais Farmaceuticamente Aceitáveis

5 O composto químico da invenção pode ser fornecido em qualquer forma adequada, para a administração intencionada. As formas adequadas incluem sais farmaceuticamente (isto é, fisiologicamente) aceitáveis, e formas de pré ou pró medicamentos do composto químico da invenção.

10 Os exemplos de sais de adição farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, os sais de adição de ácido inorgânicos e orgânicos não tóxicos tais como o cloridreto, o bromidreto, o nitrato, o perclorato, o fosfato, o sulfato, o formiato, o acetato, o aconato, o escorbato, o benzenossulfonato, o benzoato, o cinamato, o citrato, o embonato, o enantato,
15 o fumarato, o glutamato, o glicolato, o lactato, o maleato, o malonato, o mandelato, o metanossulfonato, o naftaleno-2-sulfonato, o ftalato, o salicilato, o sorbato, o estearato, o succinato, o tartarato, o tolueno-p-sulfonato, e outros. Tais sais podem ser formados pelos procedimentos bem conhecidos e descritos na técnica.

20 Outros ácidos tais como ácido oxálico, que podem não ser considerados farmaceuticamente aceitáveis, podem ser úteis na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção de um composto químico da invenção e seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

25 Os exemplos de sais catiônicos farmaceuticamente aceitáveis de um composto químico da invenção incluem, sem limitação, o sódio, o potássio, o cálcio, o magnésio, o zinco, o alumínio, o lítio, o colina, o lisínio, e o sal de amônio, e outros, de um composto químico da invenção contendo um grupo aniônico. Tais sais de cátion podem ser formados pelos procedimentos bem conhecidos e descritos na técnica.

No contexto desta invenção o “sais de ônio” de compostos contendo N também são considerados como sais farmaceuticamente aceitáveis. Os “sais de ônio” preferidos incluem os sais de alquil-ônio, os sais cicloalquil-ônio, e os sais de cicloalquilalquil-ônio.

5 Os exemplos de formas de pré ou pró medicamentos do composto químico da invenção incluem os exemplos de pró medicamentos adequados das substâncias de acordo com a invenção incluindo compostos modificados em um ou mais grupos reativos ou derivados do composto precursor. De interesse particular são compostos modificados em um grupo
10 carboxila, um grupo hidroxila, ou um grupo amina. Os exemplos de derivados adequados são ésteres ou amidas.

O composto químico da invenção pode ser fornecido em formas dissolúveis ou indissolúveis junto com um solvente farmaceuticamente aceitável tal como água, etanol, e outros. As formas
15 dissolúveis também podem incluir formas hidratadas tais como o monohidrato, o diidrato, o semiidrato, o triidrato, o tetraidrato, e outros. no geral, as formas dissolúveis são consideradas equivalentes às formas indissolúveis para os propósitos desta invenção.

Isômeros

20 Será avaliado por aqueles habilitados na técnica que os compostos da presente invenção podem existir em formas estereoisoméricas diferentes - incluindo enantiômeros, diastereômeros e cis-trans-isômeros.

A invenção inclui todos os tais isômeros e qualquer mistura destes incluindo misturas racêmicas.

25 Métodos para a resolução de isômeros ópticos, conhecidos por aqueles habilitados na técnica podem ser usados, e estarão evidentes ao trabalhador médio habilitado na técnica. Tais métodos incluem aqueles debatidos por J. Jaques, A. Collet, and S. Wilen in “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Nova Iorque (1981).

Os compostos de atividade óptica também podem ser preparados a partir de materiais de partida ou intermediários opticamente ativos.

Compostos rotulados

5 Os compostos da invenção podem ser usados em sua forma rotulada ou não rotulada. No contexto desta invenção o composto rotulado tem um ou mais átomos substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferentes da massa atômica ou número de massa
10 usualmente encontrada na natureza. A rotulação permitirá a detecção quantitativa fácil do dito composto.

Os compostos rotulados da invenção podem ser úteis como ferramentas de diagnóstico, rádio traçadores, ou agentes de monitoração em vários métodos de diagnóstico, e para a formação de imagem de receptor in vivo.

15 O isômero rotulado da invenção preferivelmente contém pelo menos um radionuclídeo como um rótulo. Radionuclídeos que emitem pósitrons são todos candidatos para o uso. No contexto desta invenção o radionuclídeo é preferivelmente selecionado de ^2H (deutério), ^3H (trítio), ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I , e ^{18}F .

20 O método físico para detectar o isômero rotulado da presente invenção pode ser selecionado de Tomografia de Emissão de Posição (PET), Tomografia Computadorizada de Formação de Imagem de Fóton Único (SPECT), Espectroscopia de Ressonância Magnética (MRS), Formação de Imagem de Ressonância Magnética (MRI), e Tomografia de Raio X Axial
25 Computadorizada (CAT), ou combinações destes.

Métodos de Preparação

Os compostos da invenção podem ser preparados pelos métodos convencionais pela síntese química, por exemplo, aqueles descritos nos exemplos de trabalho. Os materiais de partida para os processos descritos

no presente pedido são conhecidos ou podem ser facilmente preparados pelos métodos convencionais a partir de produtos químicos comercialmente disponíveis.

5 Também um composto da invenção pode ser convertido a um outro composto da invenção usando métodos convencionais.

Os produtos finais das reações aqui descritas podem ser isolados pelas técnicas convencionais, por exemplo, pela extração, cristalização, destilação, cromatografia, etc.

Atividade Biológica

10 Os compostos da presente invenção são úteis como bloqueadores de canais de cloreto ou moduladores de canais de BK_{Ca} .

Os compostos preferidos da invenção mostram uma atividade biológica na faixa submicromolar e micromolar, isto é, de abaixo de 1 a cerca de 100 μM .

15 Os tipos de exemplos de canais de cloreto são canais aniônicos regulados por volume (VRAC) ou canais de cloreto de osteoclastos ou eritrócitos. Para medir a atividade dos compostos, vários ensaios bloqueadores de canais de cloreto conhecidos na técnica podem ser usados.

20 Assim em um outro aspecto, os compostos da invenção são considerados úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença, distúrbio ou condição responsivos ao bloqueio de canais de cloreto.

Em uma forma de realização especial, os compostos da invenção são considerados úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de:

25 • uma doença metabólica óssea, tal como uma doença óssea relacionada com osteoclasto, tal como osteoporose, osteoporose pós-menopáusica, osteoporose secundária, metástase óssea no câncer de mama osteolítico, invasão de câncer osteolítico, ou doença de Paget de osso;

• doenças que são responsivas à inibição da angiogênese, tal como doenças que envolvem a proliferação de células de tumor, tais como

câncer, câncer metastático, câncer prostático, câncer pulmonar, câncer mamário, câncer de bexiga, câncer renal, câncer colônico, câncer gástrico, câncer pancreático, câncer ovariano, melanoma, hepatoma, sarcoma, linfoma;

- doenças relacionadas com a angiogênese oftálmica, tal como degeneração macular exudativa, degeneração macular relacionada com a idade (AMD), retinopatia, retinopatia diabética, retinopatia proliferativa diabética, edema macular diabético (DME), retinopatia isquêmica (por exemplo, oclusão de veia ou artéria retinais), retinopatia de prematuridade, glaucoma neovascular, e neovascularização corneal; e
- doença, distúrbio ou condição que sejam responsivos à redução da pressão intra-ocular, tais como hipertensão ocular, glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo aberto crônico, glaucoma de fechamento de ângulo e injeção ciliar causada pelo glaucoma de fechamento de ângulo,
- artrite reumatóide, psoríase e
- anemia de célula falciforme.

Em um outro aspecto, os compostos da invenção são considerados úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença, distúrbio ou condição responsivos pela modulação de canais de BK_{Ca} .

Em uma forma de realização especial, os compostos da invenção são considerados úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de:

- uma doença cardiovascular, tal como aterosclerose, isquemia, lesão pela reperfusão, hipertensão, restenose, inflamação arterial, isquemia miocárdica ou doença cardíaca isquêmica;
- uma doença das vias aéreas obstrutiva ou inflamatória, tal como hiperreatividade das vias aéreas, pneumoconiose, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose, bissinose, sarcoidose, beriliose, enfisema pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), lesão pulmonar aguda (ALI), doença pulmonar infecciosa aguda ou crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquite, bronquite

crônica, bronquite ofegante, exacerbação da hiperreatividade das vias aéreas ou fibrose cística, ou tosse incluindo tosse crônica, exacerbação da hiperreatividade das vias aéreas, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, doenças pulmonares inflamatórias, ou doenças infecciosas respiratórias agudas ou crônicas,

- incontinência urinária; psicose, epilepsia ou dor.

Além disso, os compostos da invenção também podem ser bem adaptados para facilitar o transporte de substâncias terapêuticas através da barreira hematoencefálica, e em particular para facilitar a liberação transvascular de agentes quimioterapêuticos e partículas virais às células de tumor e outros tecidos cerebrais anormais.

Portanto, em um outro aspecto, a invenção diz respeito ao uso de um composto da invenção como um agente facilitador, útil para aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, e assim capaz de facilitar o transporte de uma substância terapêutica através da barreira hematoencefálica, incluindo a barreira hemato-tumor encontrada nos tumores cerebrais.

Em uma forma de realização deste aspecto o composto da invenção é usado para facilitar agentes a uma região cerebral anormal de tecido cerebral fisiologicamente afetado pela lesão, trauma, infecção, acidente vascular cerebral, ou isquemia. Esta região cerebral anormal é uma região de tecido de tumor benigno ou maligno ou outras doenças ou condições neoplásticas. O tumor maligno in particular pode ser um glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, astrocitoma, ependimoma, tumor neuroectodérmico primitivo, meningioma atípico, meningioma maligno, neuroblastoma, sarcoma, melanoma, linfoma ou carcinoma.

Quando usado como um agente facilitador, o composto da invenção pode ser co-administrado com o agente terapêutico por qualquer via apropriada, em qualquer modo conveniente. Preferivelmente, o agente facilitador é administrado simultaneamente (isto é, contemporânea ou

concorrentemente), ou de modo substancialmente simultâneo (isto é, dentro de cerca de uma hora, preferivelmente dentro de 30 minutos, ainda mais preferido dentro de 15 minutos) com o agente terapêutico.

Os agentes para o uso de acordo com a invenção, isto é, tanto o agente facilitador quanto o agente terapêutico, podem ser administrados por qualquer via apropriada, pela qual o agente seja liberado para a corrente sangüínea. Isto é preferivelmente feito pela injeção ou infusão intravenosa, intramuscular ou intra-arterial.

O agente terapêutico para o uso de acordo com a invenção pode ser qualquer agente ou medicamento. Entretanto, os agentes terapêuticos ou medicamentos preferidos para o uso de acordo com a invenção são agentes antineoplásticos, agentes quimioterapêuticos, agentes citotóxicos, vetores de expressão de DNA, proteínas, oligonucleotídeos, análogos de nucleotídeo, agentes antimicrobianos, interferons, citocinas, agonistas de citocina, antagonistas de citocina, imunotoxinas, imunossuppressores, compostos de boro, anticorpos monoclonais, agentes adrenérgicos, anticonvulsivos, agentes protetores contra isquemia, agentes anti-trauma, agentes quimioterapêuticos anticâncer e agentes de diagnóstico.

Os agentes quimioterapêuticos preferidos para o uso de acordo com a invenção, incluem:

- agentes alquilantes como as mostardas nitrogenadas (por exemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosamida, melfalan e clorambucila), etileniminas e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina e tiotepa), sulfonatos de alquila (por exemplo, busulfan), nitrosouréias (por exemplo, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU) e estreptozocina), triazenos (por exemplo, dacarbazina (DTIC));

- antimetabólitos como análogos do ácido fólico (por exemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por exemplo, fluorouracila, floxuridina

e citarabina), análogos de purina e inibidores relacionados (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina e pentostatina); e

- produtos antimitóticos naturais como alcalóides vinca (por exemplo, vinblastina e vincristina), epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposida e teniposida), antibióticos (por exemplo, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina, plicamicina e mitomicina), enzimas (por exemplo, L-asparaginase), um complexo de coordenação da platina (por exemplo, cisplatina e carboplatina) e modificadores de resposta biológica como os interferons (por exemplo, interferon- α).

10 Em uma outra forma de realização preferida o Vetor de expressão de DNA é um vetor viral, preferivelmente um vetor derivado de adenovírus ou vetor derivado de vírus simples do herpes.

Já em uma outra forma de realização preferida o agente de diagnóstico para o uso de acordo com a invenção pode ser em particular um
15 agente formador de imagem ou de contraste, e o mesmo pode ser em particular uma substância radioativamente rotulada, uma substância rotulada com gálio, ou um agente de contraste selecionado do grupo que consiste de agentes de contraste magnéticos ferrosos, fluorescentes, luminescentes e iodados.

20 Quando usado como um agente facilitador, o composto da invenção pode ser preferivelmente co-administrado com o agente terapêutico para alvejar regiões de tecido cerebral de modo fisiologicamente direto afetadas por uma lesão física ou bioquímica, por exemplo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, Parquinsonismo, trauma, infecção, acidente vascular
25 cerebral, isquemia cerebral ou regiões de crescimento neoplástico dentro do cérebro, tais como tecidos de tumor cerebral benignos ou malignos.

Métodos de Terapia

Em um outro aspecto a invenção fornece um método para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou uma

condição de um corpo de animal vivo, incluindo um ser humano, doença, distúrbio ou condição estes que são responsivos ao bloqueio de canais de cloreto ou à modulação de canais de BK_{Ca} , e método este que compreende administrar a um tal corpo de animal vivo, incluindo um ser humano, em
5 necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto químico da invenção.

As indicações médicas preferidas consideradas de acordo com a invenção são aquelas estabelecidas acima.

É no presente considerado que as faixas de dosagem
10 adequadas são de 0,1 a 1000 miligramas diariamente, 10 a 500 miligramas diariamente, e especialmente de 30 a 100 miligramas diariamente, dependente como usual do modo exato de administração, forma em que é administrada, da indicação para a qual a administração é direcionada, do paciente envolvido e do peso corporal do paciente envolvido, e ainda da preferência e experiência
15 do médico ou veterinário encarregado. Quando administrado em combinação com os compostos conhecidos na técnica para o tratamento das doenças, o regime de dose pode ser reduzido.

Terapia Combinada

O uso dos compostos da invenção pode ser combinado com o
20 uso de outros compostos úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença, distúrbio ou condição responsivos ao bloqueio de canais de cloreto.

Como um exemplo, os compostos podem ser usados em combinação com um ou mais medicamentos adicionais úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença responsiva à inibição da
25 angiogênese, tais como compostos úteis para o tratamento anti-metastático. Tais medicamentos adicionais incluem compostos citotóxicos, compostos antimitóticos e antimetabólitos.

Os exemplos de compostos citotóxicos (incluindo agentes alquilantes citotóxicos) incluem carmustina (BCNU), fotemustina,

temozolomida (temodal), ifosfamida e ciclofosfamida.

Os exemplos de compostos antimitóticos incluem paclitaxel (taxol) e docetaxel. Um exemplo de antimetabólitos inclui metotrexato.

Além disso, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a invenção pode ser usada ou administrada em combinação com outros tratamentos ou terapias. Os exemplos de outros tratamentos ou terapias incluem radioterapia e cirurgia.

Também, o uso dos compostos da invenção pode ser combinado com o uso de outros compostos que controlam o metabolismo ósseo para o tratamento de doença metabólica óssea. Tais compostos que controlam o metabolismo ósseo conhecidos incluem bisfosfonatos tais como etidronato, pamidronato ou clodronato opcionalmente combinados com cálcio; compostos ativos do receptor de estrogênio tal como estrogênio isto é, estradiol e etilestradiol, calcitonina, 1,25-diidroxitamina D e seus metabólitos, fluoreto, hormônio do crescimento, hormônio da paratireóide, triiodo-tiroxina, enzimas que degradam colágeno tais como inibidores da protease ou agentes terapêuticos contra o câncer.

Também, o uso dos compostos da invenção pode ser combinado com o uso de um ou mais medicamentos adicionais úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença, distúrbio ou condição que sejam responsivos à redução da pressão intra-ocular. Tais medicamentos adicionais incluem beta-bloqueadores, mióticos para-simpatomiméticos, simpatomiméticos e inibidores da anidrase carbônica.

Além disso, o uso dos compostos da invenção pode ser combinado com outros tratamentos ou terapias.

O tratamento das doenças e distúrbios pode ser em tratamento crônico ou de longa duração assim como um tratamento de crise súbita na doença e distúrbio.

Composições farmacêuticas

Em um outro aspecto a invenção fornece novas composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto químico da invenção.

5 Embora um composto químico da invenção para o uso em terapia possa ser administrado na forma do composto químico bruto, é preferido introduzir o ingrediente ativo, opcionalmente na forma de um sal fisiologicamente aceitável, em uma composição farmacêutica junto com um ou mais adjuvantes, excipientes, carreadores, tampões, diluentes e/ou outros auxiliares farmacêuticos habituais.

10 Em uma forma de realização preferida, a invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem o composto químico da invenção, ou um sal ou derivado deste farmaceuticamente aceitáveis, junto com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos, conhecidos e usados na
15 técnica. O(s) carreador(es) deve(m) ser “aceitável(is)” no sentido de ser(em) compatível(is) com os outros ingredientes da formulação e não nocivo(s) para o seu receptor.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser aquelas adequadas para a administração oral, retal, brônquica, nasal, pulmonar, tópica
20 (incluindo bucal e sublingual), transdérmica, vaginal ou parenteral (incluindo injeção ou infusão cutânea, subcutânea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral, intra-ocular), ou aquelas em uma forma adequada para a administração por inalação ou insuflação, incluindo administração em aerossol de pós e líquidos, ou pelos sistemas de liberação
25 prolongada. Os exemplos adequados de sistemas de liberação prolongada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o composto da invenção, matrizes estas que podem estar na forma de artigos formados, por exemplo, películas ou microcápsulas.

O composto químico da invenção, junto com um adjuvante,

carreador ou diluente convencionais, pode ser assim colocado na forma de composições farmacêuticas e suas dosagens unitárias. Tais formas incluem sólidos, e em particular tabletes, cápsulas cheias, formas de pó ou pelotas, e líquidos, em particular soluções aquosas e não aquosas, suspensões, emulsões, elixires e cápsulas enchidas com as mesmas, todos para o uso oral, supositórios para a administração retal, e soluções injetáveis estéreis para o uso parenteral. Tais composições farmacêuticas e suas formas de dosagem unitária podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios ativos adicionais, e tais formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo comensurada com a faixa de dosagem diária intencionada a ser utilizada.

O composto químico da presente invenção pode ser administrado em uma ampla variedade de formas de dosagem oral e parenteral. Estará óbvio para aqueles habilitados na técnica que as seguintes formas de dosagem podem compreender, como o componente ativo, um composto químico da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto químico da invenção.

Para preparar as composições farmacêuticas de um composto químico da presente invenção, os carreadores farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, tabletes, pílulas, cápsulas, selos, supositórios, e grânulos dispersáveis. Um carreador sólido pode ser uma ou mais substâncias que também podem atuar como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tablete, ou um material de encapsulação.

Em pós, o carreador é um sólido finamente dividido, que está em uma mistura com o componente ativo finamente dividido.

Em tabletes, o componente ativo é misturado com o carreador

tendo a capacidade de ligação necessária em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados.

Os pós e tabletes preferivelmente contêm de cinco ou dez a cerca de setenta por cento do composto ativo. Os carreadores adequados são

5 carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, uma cera de fusão baixa, manteiga de cacau e outros. O termo “preparação” é intencionado a incluir a formulação do composto ativo com material de encapsulação como carreador fornecendo uma cápsula na qual o

10 componente ativo, com ou sem carreadores, está circundado por um carreador, que está assim em associação com o mesmo. Similarmente, selos e pastilhas são incluídos. Tabletes, pós, cápsulas, pílulas, selos, e pastilhas podem ser usados como formas sólidas adequadas para a administração oral.

Para preparar supositórios, uma cera de baixa fusão, tal como

15 uma mistura de glicerídeo de ácido graxo ou manteiga de cacau, é primeiro fundida e o componente ativo é dispersado homogeneamente neste, como pela agitação. A mistura homogênea fundida é depois vertida em moldes de tamanho conveniente, deixada esfriar, e deste modo solidificar.

As composições adequadas para a administração vaginal

20 podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou pulverizações contendo além do ingrediente ativo tais carreadores como são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

As preparações líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões, por exemplo, água ou soluções de água-propileno glicol. Por

25 exemplo, as preparações líquidas para a injeção parenteral podem ser formuladas como soluções em solução aquosa de polietileno glicol.

O composto químico de acordo com a presente invenção pode ser assim formulado para a administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo, injeção de bolo ou infusão contínua) e pode ser

apresentada na forma de dose unitária em ampolas, seringas pré enchidas, infusão de volume pequeno ou em recipientes de dose múltipla com um conservante adicionado. As composições podem tomar formas tais como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó, obtido pela isolamento asséptica de sólido estéril ou pela liofilização da solução, para a constituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril, isenta de pirogênio, antes do uso.

10 As soluções aquosas adequadas para o uso oral podem ser preparadas pela dissolução do componente ativo em água e adicionando agentes corantes, flavorizantes, estabilizantes e espessantes adequados, como desejado.

15 As suspensões aquosas adequadas para o uso oral podem ser fabricadas pela dispersão do componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metil celulose, carboximetilcelulose sódica, ou outros agentes de suspensão bem conhecidos.

20 Também são incluídas preparações na forma sólida, intencionadas para a conversão imediatamente antes do uso para preparações na forma líquida para a administração oral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões, e emulsões. Além do componente ativo tais preparações podem compreender corantes, flavorizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes e outros.

25 Para a administração tópica à epiderme o composto químico da invenção pode ser formulado como ungüentos, cremes ou loções, ou como um emplastro transdérmico. Os ungüentos e cremes, por exemplo, podem ser formulados com uma base aquosa ou oleosa, com a adição de agentes

espassantes e/ou formadores de gel adequados. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e no geral também conterão um ou mais agentes emulsificadores, agentes estabilizadores, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes espessantes ou agentes corantes.

5 As composições adequadas para a administração tópica na boca incluem pastilhas que compreendem o agente ativo em uma base aromatizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas que compreendem o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e enxágües bucais que compreendem o
10 ingrediente ativo em um carreador líquido adequado.

As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente à cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta gotas, pipeta ou pulverização. As composições podem ser fornecidas na forma de dose única ou múltipla.

15 A administração ao trato respiratório também pode ser obtida por meios de uma formulação de aerossol na qual o ingrediente ativo é fornecido em uma embalagem pressurizada com um propelente adequado tal como um clorofluorocarboneto (CFC) por exemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano ou diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, ou outro
20 gás adequado. O aerossol convenientemente também pode conter um tensoativo tal como lecitina. A dose de medicamento pode ser controlada pelo fornecimento de uma válvula de medição.

Alternativamente os ingredientes ativos podem ser fornecidos na forma de um pó seco, por exemplo, uma mistura de pó do composto em
25 uma base de pó adequada tal como lactose, amido, derivados de amido tais como hidroxipropilmetil celulose e polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente o carreador em pó formará um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser apresentada na forma de dose unitária por exemplo em cápsulas ou cartuchos, por exemplo, de gelatina, ou embalagens

bolha a partir da qual o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Em composições intencionadas para a administração ao trato respiratório, incluindo composições intranasais, o composto no geral terá um tamanho de partícula pequeno por exemplo da ordem de 5 microns ou menos.

- 5 Um tal tamanho de partícula pode ser obtido por meios conhecidos na técnica, por exemplo pela micronização.

Quando desejado, as composições adaptadas para dar liberação prolongada do ingrediente ativo podem ser utilizadas.

- 10 As preparações farmacêuticas estão preferivelmente nas formas de dosagem unitária. Em tais formas, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, a embalagem contendo quantidades separadas da preparação, tais como tabletes, cápsulas e pós embalados em frascos ou ampolas. Também, a forma de dosagem unitária
15 pode ser uma cápsula, tablete, selo ou pastilha sozinhos, ou pode ser o número apropriado de qualquer um destes na forma embalada.

Tabletes ou cápsulas para a administração oral e líquidos para a administração intravenosa e infusão contínua são composições preferidas.

- 20 Mais detalhes sobre as técnicas para a formulação e administração podem ser encontrados na última edição de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

- 25 Uma dose terapeuticamente eficaz refere-se àquela quantidade de ingrediente ativo, que melhora os sintomas ou condição. A eficácia terapêutica e a toxicidade, por exemplo, ED_{50} e LD_{50} , podem ser determinados pelos procedimentos farmacológicos padrão em culturas de célula ou animais experimentais. A razão de dose entre os efeitos terapêuticos e tóxicos é o índice terapêutico e pode ser expressado pela razão LD_{50}/ED_{50} . As composições farmacêuticas que exibem índices terapêuticos grandes são preferidas.

A dose administrada naturalmente deve ser cuidadosamente ajustada para a idade, peso e condição do indivíduo que é tratado, assim como para a via de administração, forma e regime de dosagem, e para o resultado desejado, e a dosagem exata naturalmente deve ser determinada pelo técnico.

5 A dosagem real depende da natureza e severidade da doença que é tratada, e está dentro do discernimento do médico, e pode ser variada pela titulação da dosagem para as circunstâncias particulares desta invenção para produzir o efeito terapêutico desejado. Entretanto, é presentemente considerado que as composições farmacêuticas contendo de cerca de 0,1 a
10 cerca de 500 mg de ingrediente ativo por dose individual, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 100 mg, o mais preferido de cerca de 1 a cerca de 10 mg, são adequadas para os tratamentos terapêuticos.

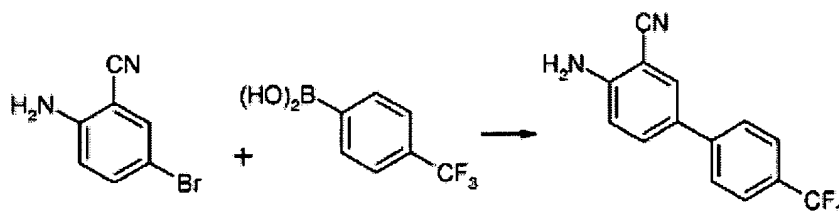
O ingrediente ativo pode ser administrado em uma ou diversas doses por dia. Um resultado satisfatório, em certos casos, pode ser obtido em
15 uma dosagem tão baixa quanto 0,1 mg/kg i.v. e 1 mg/kg p.o. O limite superior da faixa de dosagem é presentemente considerado ser de cerca de 10 mg/kg i.v. e 100 mg/kg p.o. as faixas preferidas são de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg/dia i.v., e de cerca de 1 µg/kg a cerca de 100 mg/kg/dia, p.o.

EXEMPLOS

20 A invenção é ainda ilustrada com referência aos seguintes exemplos, que não são intencionados a serem de nenhum modo limitantes do escopo da invenção como reivindicado.

Exemplo 1

4-Amino-4'-trifluorometil-bifenil-3-carbonitrila

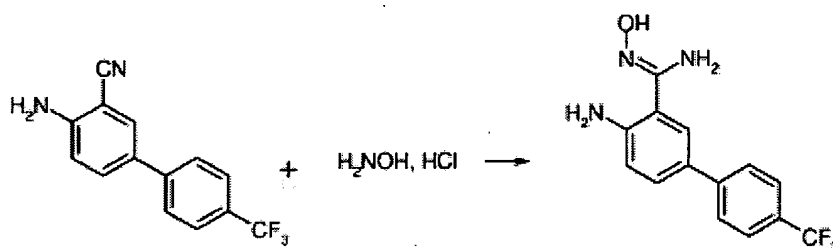


25 Em 250 ml de água e 500 ml de 1,2-dimetoxietano, foram misturados 26,5 g de ácido 4-(trifluorometil)benzenoborônico, 25 g de 2-

amino-5-bromo-benzonitrila e 57,9 g carbonato de potássio. A mistura foi borbulhada com nitrogênio por 10 minutos, depois 1 g de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, adicionados 700 ml de água e extraídos com 800 ml de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada primeiro com 300 ml de cloreto de sódio saturado, depois 300 ml de cloreto de cálcio 2 M e finalmente com 300 ml de água. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio, evaporada até um óleo e triturada com éter. Rendimento 30,5 g (92 %)

10 Exemplo 2

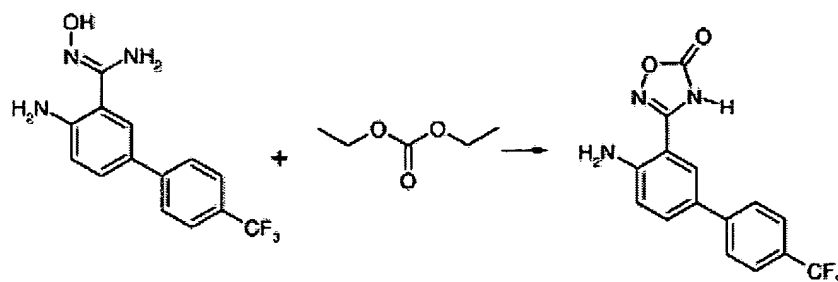
4-Amino-N-hidróxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxamida



4-Amino-4'-trifluorometil-bifenil-3-carbonitrila (10 g) foi dissolvida em 250 ml de metanol e adicionados 5,6 g de cloridreto de hidroxilamina e 8,1 g de trietilamina. A mistura de reação foi agitada a 50° C durante a noite, adicionados 100 ml de água e 100 ml de acetato de etila. Foi extraída com 100 ml de acetato de etila. As fases orgânicas foram lavadas com 100 ml água e depois com 100 ml de cloreto de sódio saturado. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e evaporada até um óleo. Rendimento 10,8 g (96 %).

20 Exemplo 3

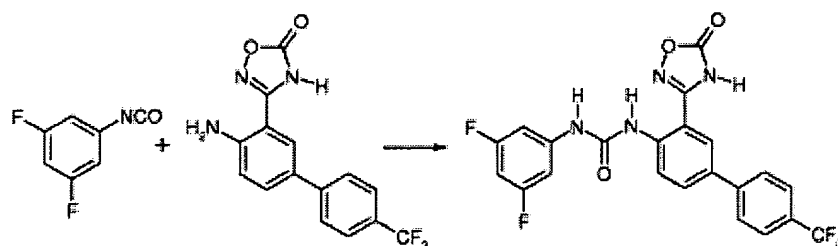
3-(4-Amino-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4H[1,2,4]-oxadiazol-5-ona



Sódio (1,6 g) foi agitado em 200 ml de etanol seco até que ele fosse dissolvido, à solução foram adicionados 10,8 g de 4-amino-N-hidróxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxamida e 16 g de carbonato de dietila, a mistura de reação foi agitada durante a noite a 85° C, evaporada até um óleo, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, a fase orgânica foi extraída com NaOH 4 N aquoso. A fase aquosa foi feita ácida com ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com cloreto de sódio concentrado aquoso, secada com sulfato de magnésio e evaporada até um óleo. O resíduo foi dissolvido em 150 ml de etanol em ebulição. A solução foi esfriada até a temperatura ambiente o produto cristalizou, foi isolado pela filtração e secada. Rendimento 5,1 g (45%).

Exemplo 4

N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il] uréia



Em 100 ml de tolueno seco foram colocados em suspensão 5 g de 3-(4-amino-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4H[1,2,4]oxadiazol-5-ona e 2,5 g de isocianato de 3,5-difluorofenila foram adicionados, a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, 1,3 g de isocianato de 3,5-difluorofenila foi adicionado e a agitação foi continuada durante a noite. Isocianato de 3,5-difluorofenila (1,3 g) e 100 ml de acetonitrila foram

adicionados, a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 90 minutos e evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 100 ml de acetona em ebulição, depois esfriado até 0° C e filtrado. O precipitado foi recristalizado a partir de 200 ml de etanol, depois da filtração enquanto quente, à solução foram adicionados 400 ml de água. O produto foi isolado pela filtração. Rendimento 4 g (54 %) pf. > 150° C decomp.

De modo análogo foi fabricado:

N-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-N'-{3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il} uréia:

10 Pf > 139° C decomp.

N-(3-Bromo-fenil)-N'-{3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifen-4-il} uréia.

Pf > 200° C decomp.

15 **N-(2-Cloro-fenil)-N'-{3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il} uréia.**

Pf 220-222° C.

Exemplo 5

Condutância de cloreto em eritrócito humano in vitro

20 A condutância de cloreto foi medida de acordo com o procedimento como descrito no parágrafo "Biology" do relatório descritivo da WO 00/24707. O parâmetro calculado a partir destes estudos é o valor IC₅₀ - a concentração na qual 50 % de canais de cloreto são bloqueados.

O primeiro composto do Exemplo 4, N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il] uréia, mostra um valor IC₅₀ de 0,28 µM.

Exemplo 6

Efeito do Canal Aniônico Regulado pelo Volume (VRAC)

A atividade no Canal Aniônico Regulado pelo Volume (VRAC) foi testado pela técnica clampe de contato de célula inteira usando

Células Renais Embrionárias Humanas (HEK293) como descrito em Helix et al, J Membr Biol. 2003 196 (2):83-94, em resumo, VRAC foi ativado pelo intumescimento da célula em solução salina extracelular hipotônica (75 % de tonicidade) solução salina extracelular e a corrente aniônica eliciada pelas elevações de voltagem foi medida vs. tempo. Depois da estabilização da corrente o composto a ser testado foi adicionado à solução extracelular e o bloco dependente do tempo foi seguido para o cálculo do valor K_D . O primeiro composto do Exemplo 4, N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il] uréia, mostrou um valor K_D de 0,23 μ M

Exemplo 7

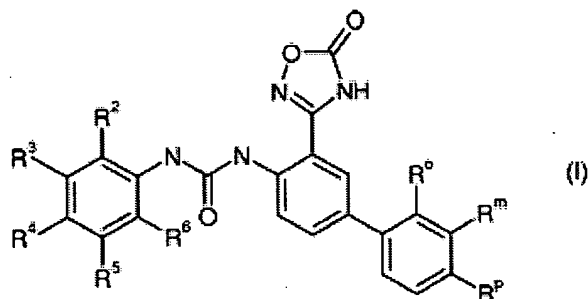
Triagem de canal BK Humano

A influência de um composto nas correntes de membrana foi determinada eletrofisiologicamente em Oócitos de *Xenopus* capazes de expressar canais BK humanos, e a corrente através dos canais foi registrada usando a técnica de clampe de voltagem de dois elétrodos clássica.

O primeiro composto do Exemplo 4, N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il] uréia, foi submetido a esta determinação a uma concentração de 0,3 μ M de composto de teste, e isto causou um aumento de corrente BK em relação à corrente basal de mais do que 200 %.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto químico, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I)



qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que

R^0 , R^m , R^p , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 independentemente um do outro representam hidrogênio, halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^0 representa hidrogênio;

R^m representa hidrogênio; e

R^p representa halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^0 representa hidrogênio;

R^m representa hidrogênio; e

R^p representa halo ou trifluorometila.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R^3 , R^4 , R^5 e R^6 representam hidrogênio; e

R^2 representa halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou

alcóxi.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R^2 , R^4 , R^5 e R^6 representam hidrogênio; e

5 R^3 representa halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R^2 , R^5 e R^6 representam hidrogênio; e

10 R^3 e R^4 independentemente um do outro representam halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R^2 , R^4 e R^6 representam hidrogênio; e

15 R^3 e R^6 independentemente um do outro representam halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

20 N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il] uréia;

N-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-N'-{3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il} uréia;

N-(3-Bromo-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il} uréia;

25 N-(2-Cloro-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il] uréia;

ou um sal destes farmacêuticamente aceitável.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como

definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, junto com pelo menos um carreador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitáveis,

5 11. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um
10 distúrbio ou uma condição de um mamífero, incluindo um ser humano, doença, distúrbio ou condição estes que são responsivos ao bloqueio de canais de cloreto ou modulação de canais de BK_{Ca} .

 12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição responsivos ao bloqueio de canais
15 de cloreto ou modulação de canais de BK_{Ca} , é uma doença óssea relacionada com osteoclasto, osteoporose, osteoporose pós menopáusica, osteoporose secundária, metástase óssea no câncer de mama osteolítico, invasão de câncer osteolítico, doença de Paget de osso, câncer, câncer metastático, câncer prostático, câncer pulmonar, câncer mamário, câncer de bexiga, câncer renal,
20 câncer colônico, câncer gástrico, câncer pancreático, câncer ovariano, melanoma, hepatoma, sarcoma, linfoma, degeneração macular exudativa, degeneração macular relacionada com a idade (AMD), retinopatia, retinopatia diabética, retinopatia proliferativa diabética, edema macular diabético (DME), retinopatia isquêmica, oclusão da veia ou artéria retinais, retinopatia de
25 prematuridade, glaucoma neovascular, neovascularização corneal, hipertensão ocular, glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo aberto crônico, glaucoma de fechamento de ângulo, injeção ciliar causado pelo glaucoma de fechamento de ângulo, artrite reumatóide, psoríase, anemia de célula falciforme, aterosclerose, isquemia, lesão de reperfusão, hipertensão,

restenose, inflamação arterial, isquemia miocárdica, doença cardíaca isquêmica, hiperatividade das vias aéreas, pneumoconiose, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose, bissinose, sarcoidose, beriliose, enfisema pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), lesão pulmonar aguda (ALI), doença pulmonar infecciosa aguda ou crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquite, bronquite crônica, bronquite ofegante, exacerbação da hiperatividade das vias respiratórias ou fibrose cística, tosse incluindo tosse crônica, exacerbação da hiperatividade das vias respiratórias, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, doenças pulmonares inflamatórias, ou doenças infecciosas respiratórias agudas ou crônicas, incontinência urinária, psicose, epilepsia ou dor.

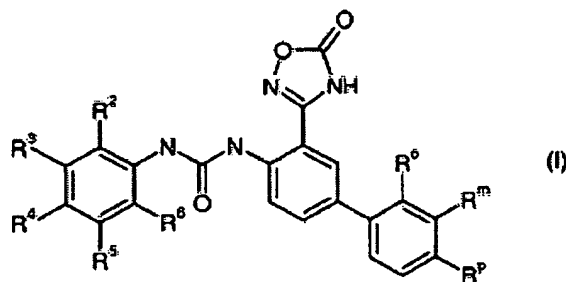
13. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento útil para aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica.

14. Método para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou uma condição de um corpo de animal vivo, incluindo um ser humano, distúrbio, doença ou condição estes que são responsivos ao bloqueio de canais de cloreto ou modulação de canais de BK_{Ca} , caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de administrar a um tal corpo de animal vivo em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

“COMPOSTO QUÍMICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

5 A presente invenção diz respeito a novos derivados de difeniluréia da fórmula (I)

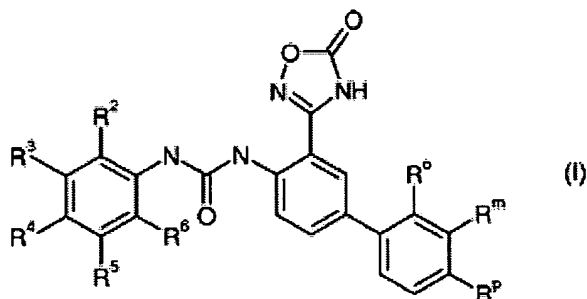


útil como bloqueadores do canal de cloreto ou moduladores do canal de BK_{Ca}. Em outros aspectos a invenção diz respeito ao uso destes compostos em um método para a terapia, e às composições farmacêuticas que compreendem os compostos da invenção.

A requerente apresenta novas vias das reivindicações para
melhor esclarecer e definir o presente pedido.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto químico, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I)



qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

em que

R^0 , R^m , R^p , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 independentemente um do outro representam hidrogênio, halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^0 representa hidrogênio;

R^m representa hidrogênio; e

R^p representa halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^0 representa hidrogênio;

R^m representa hidrogênio; e

R^p representa halo ou trifluorometila.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R^3 , R^4 , R^5 e R^6 representam hidrogênio; e

R^2 representa halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou

alcóxi.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R^2 , R^4 , R^5 e R^6 representam hidrogênio; e

5 R^3 representa halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R^2 , R^5 e R^6 representam hidrogênio; e

10 R^3 e R^4 independentemente um do outro representam halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R^2 , R^4 e R^6 representam hidrogênio; e

15 R^3 e R^6 independentemente um do outro representam halo, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila ou alcóxi.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é

20 N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il] uréia;

N-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-N'-{3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il} uréia;

N-(3-Bromo-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il} uréia;

25 N-(2-Cloro-fenil)-N'-[3-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4'-trifluorometil-bifenil-4-il] uréia;

ou um sal destes farmacêuticamente aceitável.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como

definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com pelo menos um carreador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitáveis,

- 5 10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um
- 10 10. distúrbio ou uma condição de um mamífero, incluindo um ser humano, doença, distúrbio ou condição estes que são responsivos ao bloqueio de canais de cloreto ou modulação de canais de BK_{Ca} .

- 15 11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição responsivos ao bloqueio de canais de cloreto ou modulação de canais de BK_{Ca} , é uma doença óssea relacionada com osteoclasto, osteoporose, osteoporose pós menopáusica, osteoporose secundária, metástase óssea no câncer de mama osteolítico, invasão de câncer osteolítico, doença de Paget de osso, câncer, câncer metastático, câncer prostático, câncer pulmonar, câncer mamário, câncer de bexiga, câncer renal,
- 20 câncer colônico, câncer gástrico, câncer pancreático, câncer ovariano, melanoma, hepatoma, sarcoma, linfoma, degeneração macular exudativa, degeneração macular relacionada com a idade (AMD), retinopatia, retinopatia diabética, retinopatia proliferativa diabética, edema macular diabético (DME), retinopatia isquêmica, oclusão da veia ou artéria retinais, retinopatia de
- 25 prematuridade, glaucoma neovascular, neovascularização corneal, hipertensão ocular, glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo aberto crônico, glaucoma de fechamento de ângulo, injeção ciliar causado pelo glaucoma de fechamento de ângulo, artrite reumatóide, psoríase, anemia de célula falciforme, aterosclerose, isquemia, lesão de reperfusão, hipertensão,

restenose, inflamação arterial, isquemia miocárdica, doença cardíaca isquêmica, hiperatividade das vias aéreas, pneumoconiose, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose, bissinose, sarcoidose, beriliose, enfisema pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), lesão pulmonar aguda (ALI), doença pulmonar infecciosa aguda ou crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquite, bronquite crônica, bronquite ofegante, exacerbação da hiperatividade das vias respiratórias ou fibrose cística, tosse incluindo tosse crônica, exacerbação da hiperatividade das vias respiratórias, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, doenças pulmonares inflamatórias, ou doenças infecciosas respiratórias agudas ou crônicas, incontinência urinária, psicose, epilepsia ou dor.

12. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, qualquer um dos seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento útil para aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica.