



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

(21) PI 0809171-4 A2



* B R P I 0 8 0 9 1 7 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 01/04/2008
(43) Data da Publicação: 16/09/2014
(RPI 2280)

(51) Int.Cl.:
C07D 403/04
A61K 31/505

(54) Título: "COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAMENTO, PREVENÇÃO OU MELHORA DE UM OU MAIS, SINTOMAS DE UMA DESORDEN MEDIADA PELA ENDOTELINA EM UM SUJEITO, MÉTODO DE INIBIÇÃO DE LIGAÇÃO D EUMA ENDOTELINA A UM RECEPTOR ETA OU ETB E MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE MEDIADA PELO RECEPTOR DE ENDOTELINA"

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 02/04/2007 US 60/921,626

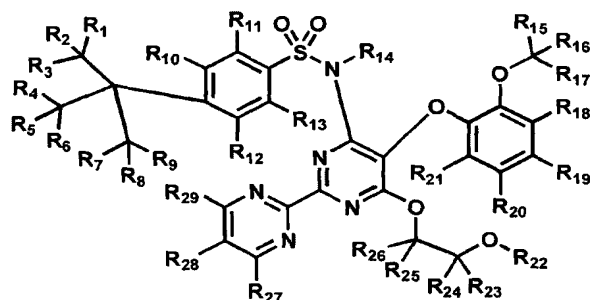
(73) Titular(es): AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC

(72) Inventor(es): SEPEHR SARSHAR, THOMAS G. GANT

(74) Procurador(es): DAVID DO NASCIMENTO
ADVOGADOS ASSOCIADOS

(86) Pedido Internacional: PCT US2008059063 de
01/04/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/122020 de
09/10/2008



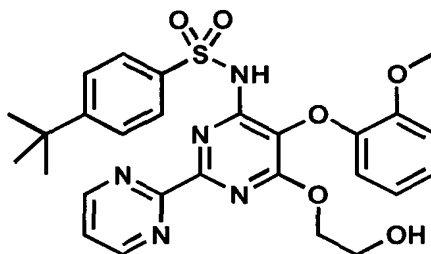
COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAMENTO, PREVENÇÃO OU MELHORA DE UM OU MAIS SINTOMAS DE UMA DESORDEM MEDIADA PELA ENDOTELINA EM UM SUJEITO, MÉTODO DE INIBIÇÃO DA LIGAÇÃO DE UMA ENDOTELINA A UM RECEPTOR ET_A OU ET_B E MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE MEDIADA PELO RECEPTOR DE ENDOTELINA

CAMPO

A presente invenção é direcionada aos moduladores de endotelina a base de pirimidina, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e pró-drogas, sua síntese química e utilização médica de tais compostos para o tratamento e/ou administração de desordens mediadas pela endotelina.

FUNDAMENTO

Bosentan (Tracleer®), N-(6-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-2-pirimidin-2-il-pirimidin-4-il)-4-terc-butilabenzenossulfonamida, é uma antagonista receptor de endotelina dupla administrada por via oral (ETA e ETB) que é aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). O tratamento com bosentan aumenta significativamente o índice cardíaco, reduz a resistência vascular pulmonar, reduz a pressão arterial pulmonar média e aumenta a capacidade de exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar grave (Channick et al., Lancet 2001, 358, 1119-1123; Sitbon et al., Chest 2003, 124, 247-254; Rubin et al., New Engl. J. Med. 2002, 336, 111-117).

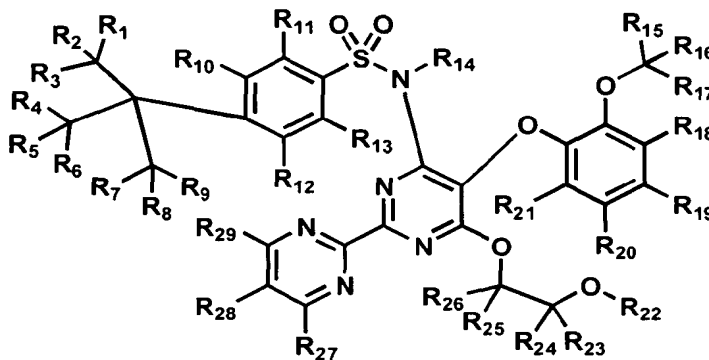


Bosentan

Um efeito colateral comum e grave da administração de bosentan é a hepatotoxicidade, que pode estar relacionada ao seu metabolismo. O grupo metóxi de bosentan é um local do metabolismo oxidativo. O metabólito resultante pode sofrer
 5 outras biotransformações para formar um intermediário eletrofílico reativo que pode causar hepatotoxicidade. Por causa do risco de hepatotoxicidade, um teste de função hepática deve ser realizado antes da administração de bosentan (para estabelecer uma linha de base), e durante todo
 10 o curso de tratamento de bosentan para medir as alterações na função hepática. Além disso, bosentan é um substrato de isoenzimas citocromo P450 CYP3A4 e CYP2C9 e também induz a atividade CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente CYP2C19. Por este motivo, o bosentan pode gerar interações medicamentosas
 15 indesejáveis quando administrado concomitantemente com outros medicamentos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É divulgado aqui um composto com formula I



(I)

ou seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-drogas;

onde:

R1 é X ou -OX;

5 R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R25; R26; R27; R28; R29 e X são independentemente hidrogênio ou deutério;

10 pelo menos um de R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R25; R26; R27; R28; R29 e X é deutério; e quando R1 é H:

15 i) se R14 e R22 são deutério e, pelo menos um de R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R23; R24; R25; R26; R27; R28; e R29 é deutério; e

20 ii) se R23; R24; R25; e R26 são deutério e, pelo menos um de R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; e R29 é deutério.

Além disso, são divulgados aqui métodos de modulação de receptores de endotelina.

25 É divulgado aqui também um método para tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de uma desordem mediada por endotelina que compreende administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto conforme divulgado aqui ou seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-drogas.

30 Além disso, é divulgado um método de tratamento, prevenção ou melhora de uma ou mais desordens que incluem, entre outros, hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças cardíacas, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar

neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doenças respiratórias, doenças inflamatórias, doenças oftalmológicas, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser reduzida, aliviada ou prevenida pela administração de um modulador de receptor de endotelina.

Também são aqui divulgados artigos de manufatura e kits que contêm compostos como divulgados aqui. A título de exemplo, apenas um kit ou artigo de manufatura podem incluir um recipiente (como uma garrafa), com uma quantidade desejada de pelo menos um composto (ou composição farmacêutica de um composto) conforme divulgado aqui. Além disso, como um kit ou artigo de manufatura pode ainda incluir instruções sobre uso de tal composto (ou composição farmacêutica de um composto) divulgado aqui. As instruções podem ser anexadas ao recipiente, ou podem ser incluídas em um pacote (como uma caixa ou um saco de plástico ou alumínio) que contém o recipiente.

Outro aspecto é o uso de pelo menos um composto conforme divulgado aqui na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma desordem em um sujeito em que a modulação de receptores de endotelina contribui para a patologia e/ou sintomatologia da desordem. Em outra modalidade ou modalidade alternativa, tal desordem é, entre outras, hipertensão,

doenças cardiovasculares, doenças cardíacas, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doenças respiratórias, doenças inflamatórias, doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser reduzida, aliviada ou prevenida pela administração de um modulador de receptor de endotelina.

Em outro aspecto, são os processos para a preparação de um composto conforme divulgado aqui como um modulador de receptores de endotelina, ou outros derivados farmacêuticamente aceitáveis, tais como sais, solvatos, ou pró-drogas.

São também divulgados aqui processos para formulação de composições farmacêuticas com um composto aqui divulgado.

Em outras modalidades, tal composição farmacêutica compreende um composto divulgado aqui e um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis.

Em algumas modalidades, tal composição farmacêutica compreende um ou mais excipientes de liberação controlada.

Em outras modalidades, tal composição farmacêutica compreende ainda um ou mais excipientes de liberação não-controlada.

Em algumas modalidades, tal composição farmacêutica

é apropriada para administração oral, parenteral, ou de infusão intravenosa.

Em outra modalidade ainda, tal composição farmacêutica compreende um tablete ou cápsula.

5 Em algumas modalidades, os compostos, conforme aqui divulgados, são administrados em uma dosagem de 0,5 miligramas a 1000 miligramas.

Em outras modalidades ainda, tal composição farmacêutica compreende ainda outro agente terapêutico.

10 Em outras modalidades, tal agente terapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em antagonista de endotelina, tratamentos para insuficiência cardíaca congestiva, inibidores de enzima de conversão de endotelina (ECE), antagonistas de enzima tromboxano, abridores de canal
15 de potássio, inibidores de trombina, inibidores de fator de crescimento, antagonistas do fator de ativação plaquetária (PAF), agentes anti-plaquetários, inibidores do fator VIIa, inibidores do Fator Xa, inibidores de renina, inibidores de endopeptidase neutra (NEP), inibidores vasopectidase,
20 inibidores de HMG-CoA-redutase, inibidores de esqualeno sintetase, fibratos, sequestrantes de ácidos biliares, agentes anti-arteriosclerose, inibidores MTP, bloqueadores dos canais de cálcio, ativadores de canal de potássio, agentes alfa-PDE5, agentes beta-PDE5, agentes antiarrítmicos,
25 diuréticos, agentes anti-diabéticos, agonistas PPAR-gama, antagonistas de enzima mineralocorticóide, inibidores α_2 , inibidores de proteína tirosina quinase, antiinflamatórios, antiproliferativos, agentes quimioterápicos, imunossuppressores, agentes anticancerígenos, agentes
30 citotóxicos, antimetabólitos, inibidores da proteína transferase farnesila, agentes hormonais, agentes disruptor microtubular, agentes estabilizantes microtubulares, inibidores da topoisomerase, inibidores da proteína

transferase prenila, ciclosporinas, inibidores de TNF-alfa, inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2), compostos de ouro e complexos de coordenação.

Em outras modalidades, tal agente terapêutico é um antagonista de endotelina.

Em outras modalidades, tal antagonista de endotelina é selecionado a partir do grupo que consiste em pentapeptídeos cíclicos, aciltripeptídeos, análogos de hexapeptídeo, alguns derivados de antraquinona, ácidos indanocarboxílico, alguns N-piriminilbenzenissulfonamidas, alguns benzenosulfonamidas e alguns naftalenossulfonamidas, BE-18257B; BQ-123; PD 156707; L-754;142; SB 209670; SB 217242; A-127722; TAK-044; ambrisentan, bosentan, e sitaxsentan.

Em outras modalidades ainda, tal antagonista de endotelina é selecionado a partir de um antagonista de endotelina identificado no grupo que consiste em DE 4341663; EP 743307; EP 733626; EP 713875; EP 682016; EP 658548; EP 633259; EP 628569; EP 617001; EP 601386; EP 555537; EP 552417; EP 526708; EP 510526; EP 496452; EP 436189; GB 2295616; GB 2277446; GB 2276383; GB 2275926; GB 2266890; JP 8059635; JP 7330622; JP 7316188; JP 7258098; JP 7133254; JP 6256261; JP 6122625; U.S. 6.953.780; U.S. 6.946.481; U.S. 6.686.382; U.S. 6.683.103; U.S. 6.852.745; U.S. 6.835.741; U.S. 6.673.824; U.S. 6.670.367; U.S. 6.670.362; U.S. 6.432.994; U.S. 6.248.767; U.S. 5.962.490; U.S. 5.783.705; U.S. 5.594.021; U.S. 5.591.761; U.S. 5.571.821; U.S. 5.514.691; U.S. 5.352.800; U.S. 5.352.659; U.S. 5.334.598; U.S. 5.248.807; U.S. 5.240.910; U.S. 5.198.548; U.S. 5.187.195; U.S. 5.082.838; U.S. 6.080.774; U.S. 5.780.473; U.S. 5.543.521; U.S. 5.965.732; U.S. 5.571.821; U.S. 5.559.105; U.S. 5.541.186; U.S. 5.482.960; U.S. 5.420.123; U.S. 5.389.620; U.S. 5.292.740; WO 96/33190; WO 96/33170; WO

96/31492; WO 96/30358; WO 96/23773; WO 96/22978; WO 96/20177;
 WO 96/19459; WO 96/19455; WO 96/15109; WO 96/12706; WO
 96/11927; WO 96/11914; WO 96/09818; WO 96/08487; WO 96/08483;
 WO 96/08486; WO 96/07653; WO 96/06095; WO 96/04905; WO
 5 95/35107; WO 95/33752; WO 95/33748; WO 95/26957; WO 95/26716;
 WO 95/26360; WO 95/15963; WO 95/15944; WO 95/13262; WO
 95/12611; WO 95/05376; WO 95/08989; WO 95/08550; WO 95/05374;
 WO 95/05372; WO 95/04534; WO 95/04530; WO 95/03295; WO
 95/03044; WO 94/25013; WO 94/24084; WO 94/21590; WO 94/21259;
 10 WO 94/14434; WO 94/03483; WO 94/02474; WO 93/25580; WO
 93/23404; WO 93/21219; e WO 93/08799.

Em outras modalidades, tal agente terapêutico é um
 tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

Em outras modalidades ainda, tal tratamento de
 15 insuficiência cardíaca congestiva é selecionado a partir do
 grupo que consiste em bumetanida, furosemida, torsemida,
 clortalidona, HCTZ, amilorida, espironolactona, trinitrato de
 gliceril, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida,
 tetranitrato de pentaeritritol molsidomin, alprenolol,
 20 oxprenolol, pindolol, propranolol, timolol, sotalol, nadolol,
 mepindolol, carteolol, tertatolol, bopindolol, bupranolol,
 penbutolol, cloranolol, practolol, metoprolol, atenolol,
 acebutolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, celiprolol,
 esmolol, epanolol, s-atenolol, nebivolol, talinolol,
 25 labetalol, carvedilol, amlodipina, felodipina, isradipina,
 nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina,
 nitrendipina, lacidipina, nilvadipina, manidipina,
 barnidipina, lercanidipina, cilnidipina, benidipina, ,
 mibefradil, verapamil, galopamil, diltiazem, fendilina,
 30 bepridil, lidoflazina, perhexilina, aliskiren, remikiren,
 alacepril, benazepril, captopril, ceranapril, delapril,
 enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril,
 quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril, zofenopril

candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, espironolactona e eplerenona.

5 Em outras modalidades da presente invenção, um método para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de uma desordem de endotelina-mediada em um sujeito por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme divulgado aqui.

10 Em outras modalidades, tal desordem mediada por endotelina é selecionada a partir do grupo que consiste em hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças cardíacas, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doenças respiratórias, doenças inflamatórias, doença oftalmológica, 15 doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia- 20 idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor.

25 Em algumas modalidades, a desordem mediada por endotelina é hipertensão pulmonar.

Em algumas modalidades, a desordem mediada por endotelina é insuficiência cardíaca congestiva.

30 Em outras modalidades, tal desordem mediada por endotelina pode ser reduzida, aliviada ou prevenida por administração de um modulador de receptor de endotelina.

Em outras modalidades, tal composto possui, pelo menos, uma das seguintes propriedades:

a) diminuição da variação inter-individual dos níveis plasmáticos de tal composto ou seu metabolito, em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

5 b) aumento dos níveis plasmáticos médios de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

c) diminuição dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos um metabólito de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

d) aumento dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos um metabólito de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

15 e) aumento do efeito clínico durante o tratamento em tal sujeito por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

Em outras modalidades, tal composto possui, pelo menos, duas das seguintes propriedades:

20 a) diminuição da variação inter-individual dos níveis plasmáticos de tal composto ou seu metabolito, em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

b) aumento dos níveis plasmáticos médios de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

c) diminuição dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos um metabólito de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

30 d) aumento dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos um metabólito de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

e) aumento do efeito clínico durante o tratamento em tal sujeito por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

Em algumas modalidades, tal composto possui um
5 metabolismo reduzido por, pelo menos, um isoforma de citocromo P450 expresso polimorficamente em tal sujeito por sua unidade de dosagem em comparação ao composto enriquecido não-isotopicamente.

Em outras modalidades, tal isoforma de citocromo
10 P450 é selecionado a partir do grupo que consiste em CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

Em algumas modalidades, tal composto é caracterizado pela inibição reduzida por, pelo menos, um isoforma de oxidase monoamina ou P450 citocromo em tal
15 sujeito por sua unidade de dosagem em comparação ao composto enriquecido não-isotopicamente.

Em algumas modalidades, tal isoforma de oxidase monoamina ou P450 citocromo é selecionado a partir do grupo que consiste em CYP1A1; CYP1A2; CYP1B1; CYP2A6; CYP2A13;
20 CYP2B6; CYP2C8; CYP2C9; CYP2C18; CYP2C19; CYP2D6; CYP2E1; CYP2G1; CYP2J2; CYP2R1; CYP2S1; CYP3A4; CYP3A5; CYP3A5P1; CYP3A5P2; CYP3A7; CYP4A11; CYP4B1; CYP4F2; CYP4F3; CYP4F8; CYP4F11; CYP4F12; CYP4X1; CYP4Z1; CYP5A1; CYP7A1; CYP7B1; CYP8A1; CYP8B1; CYP11A1; CYP11B1; CYP11B2; CYP17; CYP19;
25 CYP21; CYP24; CYP26A1; CYP26B1; CYP27A1; CYP27B1; CYP39; CYP46; CYP51; MAOA e MAOB.

Em outras modalidades, tal método afeta o tratamento da doença, reduzindo ou eliminando uma mudança de deletério em uma extremidade da função hepatobiliar de
30 diagnóstico, em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

Em outras modalidades ainda, tal extremidade da função hepatobiliar diagnóstico é selecionada a partir do

grupo composto de alanina aminotransferase (ALT),
transaminase glutâmico pirúvica (TGP), aspartato
aminotransferase ("AST", "SGOT"), razão ALT/AST, aldolase
sérica, fosfatase alcalina (ALP), níveis de amônia,
5 bilirrubina, transpeptidase gama-glutamil ("GGTP", " γ -GTP",
"GGT"), leucina aminopeptidase ("LAP"), biópsia hepática,
ultra-sonografia do fígado, varredura nuclear do fígado, 5'-
nucleotidase e proteína do sangue.

Em outras modalidades da presente invenção, um
10 método para inibição da ligação de uma endotelina ao receptor
ETA ou ETB, que compreende o contato do receptor com um
composto conforme mencionado aqui.

Em outras modalidades, tal endotelina é endotelina-
1, endotelina-2 ou endotelina-3.

15 Em outras modalidades da presente invenção, um
método para modulação da atividade mediada pelo receptor de
endotelina, que compreende o contato com um receptor de
endotelina com um composto conforme mencionado aqui.

INCORPORAÇÃO PARA REFERÊNCIA

20 Todas as publicações e referências citadas neste
documento, incluindo os da seção de fundamentos, são aqui
incorporadas expressamente para referência em sua
integralidade. No entanto, com relação a quaisquer termos
semelhantes ou idênticos encontrados nas publicações ou
25 referências incorporadas e aqueles explicitamente definidos
no presente documento, então, tais definições dos termos ou
significados explicitamente colocados neste documento
prevalecerão em todos os aspectos.

DESCRIÇÃO DETALHADA

30 Para facilitar a compreensão da divulgação aqui
estabelecida, diversos termos foram definidos abaixo. Em
geral, a nomenclatura utilizada aqui e os procedimentos de
laboratório de química orgânica, química medicinal e

farmacologia aqui descritos são aqueles conhecidos e comumente empregados na técnica. A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos utilizados aqui, em geral, têm o mesmo significado que
5 comumente entendido na técnica à qual pertence esta divulgação. No caso em que exista uma pluralidade de definições para um termo utilizado aqui, aqueles fornecidos nesta seção prevalecerão, salvo indicação em contrário.

Como aqui utilizado, as formas singular "um", "a" e
10 "o" podem se referir aos artigos no plural, salvo se especificamente indicado de outra forma.

O termo "sujeito" se refere a um animal, incluindo, mas não se limitando a, um primata (por exemplo, o macaco humano, o chimpanzé, o gorila, e outros), roedores (por
15 exemplo, ratos, ratazanas, gerbos, hamsters, furões, e similares), lagomorfos, suínos (por exemplo, porco, porco miniatura), eqüinos, caninos, felinos e similares. Os termos "sujeito" e "paciente" são utilizados alternadamente aqui em referência, por exemplo, a um sujeito de mamíferos, como um
20 paciente humano.

Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" devem incluir a melhora ou término de uma desordem, ou melhora ou término de um ou mais sintomas associados à desordem, e/ou melhora ou término da causa (s) da doença em si.

25 Os termos "prevenir", "prevenindo" e "prevenção" se referem a um método de atraso ou impedimento do aparecimento de uma doença, atraso ou impedimento dos seus sintomas associados; impedindo que um sujeito adquira uma doença, e/ou reduzindo o risco de um sujeito de adquirir uma desordem.

30 O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade de um composto que, quando administrado, é suficiente para prevenir o desenvolvimento de, ou aliviar, em certa medida, um ou mais sintomas da desordem a ser

tratada. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade de um composto que é suficiente para induzir a resposta médica ou biológica de uma célula, tecido, sistema, animal ou humano que é procurada por um pesquisador, veterinário, médico ou clínico.

O termo "transportador farmacologicamente aceitável", "excipiente farmacologicamente aceitável", "transportador fisiologicamente aceitável" ou "excipiente fisiologicamente aceitável" se refere a um material farmacologicamente aceitável, composição, ou veículo, tais como um enchimento de sólido ou líquido, solvente, excipiente, solvente, ou material para encapsulamento. Cada componente deve ser "farmacologicamente aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes de uma formulação farmacêutica. Também deve ser adequado para uso em contato com o tecido ou órgão de humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, reação alérgica, imunogenicidade, ou outros problemas ou complicações, compatíveis com um benefício adequado/relação risco. Ver, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; e Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

O termo "enriquecimento com deutério" se refere à porcentagem de incorporação de deutério em uma determinada posição em uma molécula no lugar do hidrogênio. Por exemplo, o enriquecimento com deutério de 1% em uma determinada posição significa que 1% das moléculas em uma determinada

amostra contém deutério na posição especificada. Porque a distribuição que ocorre natural de deutério é de cerca de 0,0156%, o enriquecimento de deutério em qualquer posição em um composto sintetizado usando matérias-primas não-enriquecidas é de cerca de 0,0156%. O enriquecimento com deutério pode ser determinado usando métodos convencionais de análise por aqueles versados na técnica, incluindo a espectrometria de massa e espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

O termo "é/são deutério" quando usado para descrever uma determinada posição em uma molécula, como R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R25; R26; R27; R28; R29; e X ou o símbolo "D", quando usado para representar uma determinada posição em um desenho de uma estrutura molecular, o que significa que a posição especificada é enriquecida com o deutério acima da distribuição de ocorrência natural de deutério. Em uma modalidade, o enriquecimento com deutério não é inferior a cerca de 1%, em outra, não é inferior a cerca de 5%, em outra, não é inferior a cerca de 10%, em outra, não é inferior a cerca de 20%, em outra, não é inferior a cerca de 50%, em outra não é inferior a cerca de 70%, em outra, não é inferior a cerca de 80%, em outra, não é inferior a cerca de 90%, ou em outra, não é inferior a cerca de 98% de deutério na posição especificada.

O termo "enriquecimento isotópico" se refere à percentagem de incorporação de um isótopo menos predominante de um elemento em uma determinada posição em uma molécula no lugar do isótopo mais predominante do elemento.

O termo "não-isotopicamente enriquecido" se refere a uma molécula em que as porcentagens dos diversos isótopos são substancialmente as mesmas que os percentuais de ocorrência natural.

Os termos "substancialmente puras" e "substancialmente homogêneas" significa suficientemente homogêneas que aparecem livre de impurezas facilmente detectáveis, conforme determinado pelo padrão de métodos analíticos usados por aqueles versados na técnica, incluindo, entre outros, cromatografia em camada fina (TLC), eletroforese em gel, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), ressonância nuclear magnética (NMR) e espectrometria de massa (MS); ou suficientemente puro de forma que outras purificação não detectaria alteração das propriedades físicas e químicas ou biológicas e propriedades farmacológicas, tais como atividades enzimáticas e biológicas da substância. Em algumas modalidades, "substancialmente puras" ou "substancialmente homogêneas" se refere a uma coleção de moléculas, onde pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos, cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 98%, pelo menos cerca de 99%, ou pelo menos cerca de 99,5% das moléculas são um único composto, incluindo uma mistura racêmica ou estereoisômero único, tal como estabelecido pelo métodos analíticos padrões.

O termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa um erro aceitável para um determinado valor, que depende em parte da forma como o valor é medido ou determinado. Em algumas modalidades, "cerca de" pode significar 1 ou mais desvios padrões.

Os termos "ingrediente ativo" e "substância ativa" se referem a um composto, que é administrado, isoladamente ou em combinação com um ou mais excipientes e/ou transportadores farmacologicamente aceitáveis a um sujeito para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de uma desordem.

Os termos "droga", "agente terapêutico", e "agente quimioterápico" se referem a um composto, ou sua composição

farmacêutica, que é administrado a um sujeito para tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de uma desordem.

5 O termo "desordem", usado aqui deve ser, em geral, sinônimo, e é usado alternadamente com os termos "doença", "síndrome" e "condição" (como em condição médica), na medida em que refletem uma condição anormal do corpo ou de uma de suas partes que prejudica o funcionamento normal e, em geral, é manifestada por sintomas e sinais distintivos.

10 O termo "excipiente de liberação controlada" se refere a um excipiente cuja função principal é modificar a duração ou o local de liberação da substância ativa de uma forma de dosagem, em comparação com uma forma de dosagem de liberação imediata convencional.

15 O termo "excipiente de liberação não-controlada" se refere a um excipiente cuja função principal não inclui a modificação da duração ou o local de liberação da substância ativa de uma forma de dosagem, em comparação com uma forma de dosagem de liberação imediata convencional.

20 O termo "endotelina" se refere a um peptídeo que tem substancialmente uma seqüência de aminoácidos de endotelina-1, endotelina-2 e endotelina-3, e age como um potente peptídeo vasoconstritor endógeno.

25 Os termos "desordem mediada pela endotelina" se refere a uma desordem que se caracteriza pela atividade anormal de endotelina. Uma desordem mediada pela endotelina pode ser total ou parcialmente mediada pela atividade da endotelina anormal através das interações da endotelina com seu(s) receptor(es), como ETA e ETB. Em particular, uma
30 desordem mediada pela endotelina é aquela em que a modulação dos resultados da atividade da endotelina resulta em uma desordem subjacente, por exemplo, a administração de um antagonista ou agonista de ETA e/ou ETB gera alguma melhora

em pelo menos alguns dos pacientes que estão sendo tratados.

O termo "modulador de receptor de endotelina" se refere à habilidade de um composto aqui divulgado alterar a função dos receptores de endotelina. Um modulador pode ativar a atividade dos receptores da endotelina, pode ativar ou inibir a atividade dos receptores da endotelina, dependendo da concentração do composto exposto aos receptores da endotelina, ou pode inibir a atividade dos receptores da endotelina. Essa ativação ou inibição pode ser dependente da ocorrência de um evento específico, como a ativação de uma via de transdução de sinal, e/ou pode se manifestar apenas em tipos de células particulares. O termo "modular" ou "modulação" também se refere à alteração da função dos receptores de endotelina, aumentando ou diminuindo a probabilidade de que um complexo se forme entre os receptores da endotelina e um parceiro de ligação natural. Um modulador pode aumentar a probabilidade de que um complexo se forme entre os receptores da endotelina e do parceiro de ligação natural, pode aumentar ou diminuir a probabilidade de que um complexo se forme entre os receptores da endotelina e do parceiro de ligação natural dependendo da concentração do composto exposto aos receptores de endotelina, e/ou podem diminuir a probabilidade de que um complexo se forme entre os receptores da endotelina e do parceiro de ligação natural. Em algumas modalidades, a modulação de receptores de endotelina pode ser avaliada utilizando a Tecnologia de Amplificação e Seleção de Receptor (R-SAT) conforme descrito na Patente U.S. No. 5.707.798, cuja divulgação é incorporada aqui para referência em sua integralidade.

O termo "antagonista da endotelina" se refere a um composto que, por exemplo, bloqueia, diminui, impede, inibe, ou regula, parcialmente ou totalmente, a atividade do receptor da endotelina. O termo "antagonista da endotelina"

também se refere a um composto que se liga, atrasa a ativação de, inativa, ou dessensibiliza um ou mais receptores de endotelina, como o ETA e/ou ETB. Um antagonista de endotelina pode atuar na interferência da interação de uma endotelina com um ou mais receptores de endotelina.

O termo "grupo de proteção" ou "grupo de proteção removível" se refere a um grupo que, quando ligado a uma funcionalidade, como o átomo de oxigênio de um grupo hidroxil ou carboxil, ou o átomo de nitrogênio de um grupo de amino, impede as reações de ocorrência de tais grupos funcionais, e que podem ser removidas por uma etapa enzimática ou química convencional para reestabelecer o grupo funcional.

O termo "halogênio", "haletos" ou "halos" inclui fluoreto, cloreto, brometo e iodeto.

O termo "reagente de cloração" se refere a um reagente químico reativo usado em reações de cloração, onde o cloreto é transferido para um substrato. Exemplos de agentes de cloração incluem, entre outros, cloreto de tionil, gás cloreto, tetracloreto de carbono, cloreto de cianúrico, hexacloro-2-propanona, N-clorossuccinimida, oxícloreto de fósforo, cloreto de oxaíla, pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, oxícloreto de fósforo (V) e cloreto de sulfurila.

EFEITO DO ISÓTOPO CINÉTICO DE DEUTÉRIO

Em uma tentativa de eliminar substâncias estranhas, tais como agentes terapêuticos, a partir do seu sistema de circulação, o corpo do animal expressa várias enzimas, como as enzimas do citocromo P450 ou CYPs, esterases, proteases, reductases, desidrogenases, oxidases de monoamina, para reagir e converter essas substâncias estranhas em metabólitos ou intermediários mais polares para excreção renal. Algumas das reações metabólicas mais comuns de compostos farmacêuticos envolve a oxidação de uma ligação carbono-hidrogênio (C-H) a

qualquer (-ligação de carbono-oxigênio (C-O) ou carbono-carbono (C-C). Os metabolitos resultantes podem ser estáveis ou instáveis sob condições fisiológicas, e podem ter perfis farmacocinéticos, farmacodinâmicos substancialmente diferentes e perfis de toxicidade aguda e longo prazo relação aos compostos originais. Para a maioria das drogas, tais oxidações são geralmente rápidas e, finalmente, levam a administração de doses múltiplas ou altas diariamente.

A relação entre a energia de ativação e a taxa de reação pode ser quantificada pela equação de Arrhenius, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$, onde E_{act} é a energia de ativação, T é a temperatura, R é a constante dos gases molares, k é a constante de velocidade para a reação, e A (fator de frequência) é uma constante específica para cada reação que depende da probabilidade de que as moléculas colidirão com a orientação correta. A equação de Arrhenius afirma que a fração de moléculas que têm energia suficiente para superar uma barreira de energia, isto é, aquela com energia pelo menos igual à energia de ativação, depende exponencialmente da relação entre a energia de ativação e a energia térmica (RT), a quantidade média de energia térmica que possui moléculas em uma determinada temperatura.

O estado de transição de uma reação é um estado de curta duração (da ordem de 10-14 seg) ao longo do caminho da reação, durante o qual os títulos originais têm se estendido até o seu limite. Por definição, a energia de ativação E_{act} para uma reação é a energia exigida para alcançar o estado de transição de tal reação. As reações que envolvem várias etapas terão, necessariamente, diversos estados de transição e, nesses casos, a energia de ativação para a reação é igual à diferença de energia entre os reagentes e o estado de transição mais instável. Uma vez que o estado de transição é atingido, as moléculas podem reverter, assim, a reforma dos

reagentes originais, ou as novas formas de ligações que deram origem ao produto. Essa dicotomia é possível porque ambas as vias, frente e verso, resultam na liberação de energia. Um catalisador facilita um processo de reação, diminuindo a
5 energia de ativação levando a um estado de transição. As enzimas são exemplos de catalisadores biológicos que reduzem a energia necessária para atingir um estado de transição particular.

A ligação carbono-hidrogênio é por natureza uma
10 ligação química covalente. Tal vínculo se forma quando dois átomos de eletronegatividade semelhantes dividem alguns de seus elétrons de valência, criando assim uma força que mantém os átomos juntos. Esta força ou resistência de ligação pode ser quantificada e é expressa em unidades de energia, e como
15 tal, as ligações covalentes entre átomos diferentes podem ser classificadas de acordo com a quantidade de energia que deve ser aplicada à ligação, a fim de quebrar a ligação ou separação dos dois átomos.

A resistência de ligação é diretamente proporcional
20 ao valor absoluto da energia vibracional estável da ligação. Essa energia vibratória, que também é conhecida como o ponto zero de energia vibracional, depende da massa dos átomos que formam a ligação. O valor absoluto da energia vibracional do ponto zero aumenta conforme a massa de um ou ambos os átomos
25 fazendo com que a ligação aumente. Uma vez que o deutério (D) é duas vezes mais pesado do que hidrogênio (H), conclui-se que uma ligação C-D é mais forte que a ligação C-H correspondente. Os compostos com ligações C-D freqüentemente são indefinidamente estáveis em H₂O, e têm sido amplamente
30 utilizados para estudos isotópicos. Se uma ligação C-H é quebrada durante uma etapa de determinação de taxa em uma reação química (isto é, a etapa com a maior energia de transição de estado), então substituindo um deutério para

hidrogênio que irá causar uma diminuição na taxa de reação e o processo reduzirá. Este fenômeno é conhecido como o efeito de isótopo cinético de deutério (DKIE) e pode variar de cerca de 1 (sem efeito isótopo) para números muito maiores, como 50 ou mais, o que significa que a reação pode ser de cinquenta, ou mais vezes mais lenta quando o deutério é substituído por hidrogênio. Os altos valores de DKIE podem ser em parte devido a um fenômeno conhecido como encapsulamento, que é uma consequência do princípio da incerteza. O encapsulamento é atribuído ao pequeno tamanho de um átomo de hidrogênio, e ocorre devido aos estados de transição envolvendo a formação de um próton, por vezes, na ausência de energia de ativação necessária. O deutério é maior e estatisticamente tem uma probabilidade muito menor de passar por este fenômeno. A substituição de trítio para hidrogênio resulta em uma ligação ainda mais forte do que deutério e fornece efeitos de isótopo numericamente maiores.

O deutério (D), que foi descoberto em 1932 por Urey, é um isótopo não-radioativo e estável do hidrogênio. Foi o primeiro isótopo a ser separada de seu elemento na sua forma pura e é duas vezes mais pesado do que o hidrogênio, e representa cerca de 0,02% da massa total de hidrogênio (neste uso significando todos os isótopos de hidrogênio) na terra. Quando há duas ligações de deutério com um oxigênio, é formado um óxido de deutério (D₂O ou "água pesada"). D₂O parece com o H₂O, mas apresenta propriedades físicas diferentes. É fervido a 101,41 °C e congelado a 3,79 °C. Sua capacidade de calor, calor de fusão, calor de vaporização, e entropia são mais elevadas do que H₂O. Também é mais viscoso e não é tão forte como um solvente H₂O.

Quando D₂O puro é dado aos roedores, é facilmente absorvido e atinge um nível de equilíbrio que é normalmente cerca de oitenta por cento da concentração do que foi

consumido. A quantidade de deutério necessária para induzir toxicidade é extremamente elevada. Quando de 0% a 15% da água corporal for substituída por D2O, os animais são saudáveis, mas são incapazes de ganhar peso mais rápido que o grupo de controle (sem tratamento). Quando cerca de 15% a 20% da água corporal for substituída por D2O, os animais se tornam excitados. Quando cerca de 20% a 25% da água corporal for substituída por D2O, os animais se tornam tão excitados que entram em convulsões freqüentes quando estimulados. Podem aparecer lesões na pele, úlceras nas patas e focinho, e necrose da cauda. Os animais também se tornam muito agressivos, os machos se tornam quase incontroláveis. Quando cerca de 30% da água corporal for substituída por D2O, os animais se recusam a comer e ficam lerdos. Seu peso corporal cai drasticamente e as suas taxas metabólicas caem muito abaixo do normal, com a morte ocorrendo em cerca de 30 a cerca de 35% de substituição com D2O. Os efeitos são reversíveis, a menos que mais do que trinta por cento do peso corporal anterior seja perdido devido ao D2O. Os estudos mostraram também que o uso de D2O pode atrasar o crescimento das células cancerosas e aumentar a citotoxicidade de certos agentes antineoplásicos.

O trítio (T) é um isótopo radioativo do hidrogênio, usado na pesquisa, reatores de fusão, geradores de neutrons e radiofarmacêuticos. A mistura de trítio com fósforo proporciona uma fonte de luz contínua, uma técnica que é comumente usada em relógios de pulso, bússolas, vista de rifle e sinais de saída. Foi descoberto por Rutherford, Oliphant e Harteck em 1934 e é produzido naturalmente na atmosfera superior quando raios cósmicos reagem com moléculas de H2. O trítio é um átomo de hidrogênio que tem 2 nêutrons no núcleo e tem um peso atômico próximo a 3. Isso ocorre naturalmente em ambientes com concentrações muito baixas,

mais comumente encontrados como T20, um líquido incolor e inodoro. O trítio decai lentamente (meia-vida = 12,3 anos) e emite uma partícula beta de baixa energia que não pode penetrar na camada exterior da pele humana. A exposição interna é o principal risco associado a este isótopo, mas deve ser ingerido em grandes quantidades para constituir um risco significativo para a saúde. Em comparação com deutério, uma menor quantidade de trítio deve ser consumida antes que ele atinja um nível perigoso.

A deuterização de produtos farmacêuticos para aumentar a farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD), e os perfis de toxicidade foi mostrada anteriormente com algumas classes de drogas. Por exemplo, DKIE foi utilizado para diminuir a hepatotoxicidade do halotano, presumivelmente, por limitar a produção de espécies reativas, tais como cloreto de trifluoroacetil. No entanto, este método pode não ser aplicável a todas as classes de drogas. Por exemplo, a incorporação de deutério pode levar à mudança metabólica que pode dar origem a um intermediário oxidativo, com uma taxa extra mais rápida de uma enzima de fase I de ativação (por exemplo, o citocromo P450 3A4). O conceito de mudança metabólica afirma que os xenogenes, quando seqüestrados por enzimas de Fase I, podem se ligar transitoriamente e re-ligar em uma variedade de conformações, antes da reação química (por exemplo, oxidação). Esta hipótese tem como base o tamanho relativamente grande de sacos de ligação em muitas enzimas de Fase I e a natureza promíscua de muitas reações metabólicas. A mudança metabólica pode potencialmente levar a diferentes proporções de metabólitos, bem como novos metabólitos. Este perfil metabólico pode conceder mais ou menos toxicidade. Essas armadilhas não são óbvias e não foram até agora suficientemente previsíveis a priori para qualquer classe de drogas.

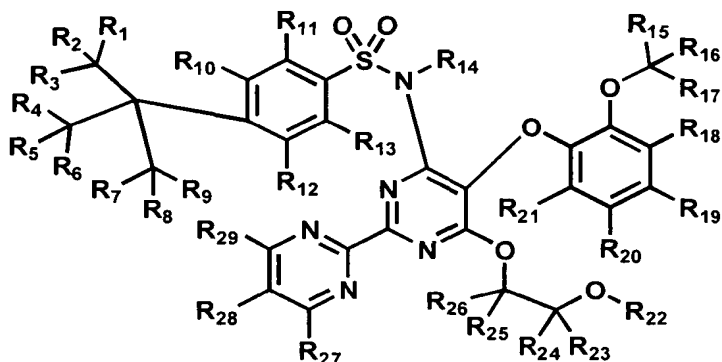
DERIVADOS DE PIRIMIDINA DEUTERADA

O Bosentan é um antagonista de endotelina a base de pirimidina substituída. As ligações carbono-hidrogênio do bosentan contém uma distribuição de ocorrência natural de isótopos de hidrogênio, ou seja, 1H ou prótio (cerca de 99,9844%), 2H ou deutério (cerca de 0,0156%), e 3H ou trítio (na faixa de 0,5 e 67 de átomos de trítio por 1018 átomos de prótio). O aumento dos níveis de incorporação de deutério pode produzir um efeito de isótopo cinético detectável (KIE) que poderia afetar os perfis farmacológicos, farmacocinéticos e/ou toxicológicos de moduladores de receptor de endotelina, em comparação com o composto que tem níveis de deutério de ocorrência natural.

Existem três metabólitos conhecidos de bosentan, que incluem: "Ro 47-8634", que resulta da demetilação; "Ro 48-5033", um metabolito ativo, que é gerado a partir da hidroxilação de t-butila; e "Ro 64-1056", que resulta da demetilação e hidroxilação. Uma vez que o éter metila de ligações C-H de bosentan são locais do metabolismo oxidativo, é provável que outras biotransformações possam dar origem a metabolitos reativos, tais como metabólitos eletrofílicos. Esses metabólitos reativos são provavelmente responsáveis pela hepatotoxicidade associada à administração de bosentan. Ao limitar a produção de tais metabólitos, tem o potencial de diminuir o perigo de a administração de tais medicamentos, podendo inclusive permitir o aumento da dosagem e a eficácia aumentada concomitante. Todas essas transformações podem ocorrer através das enzimas expressas polimorficamente, portanto, aumentando a variabilidade entre pacientes. Além disso, desordens como a hipertensão pulmonar, são melhor tratadas quando o sujeito é medicado por um período prolongado. Os diversos padrões de deuterização podem ser utilizados para: a) reduzir ou eliminar os metabólitos

indesejados, b) aumentar a meia-vida da droga original, c) diminuir o número de doses necessárias para atingir um efeito desejado, d), diminuir a quantidade de uma dose necessária para alcançar um efeito desejado, e) aumentar a formação de metabólitos ativos, se qualquer for formado, e/ou f) diminuir a produção de metabólitos deletérios em tecidos específicos e/ou criar uma droga mais eficaz e/ou uma droga mais segura para polifarmácia, se a polifarmácia for intencional ou não. O método de deuteração possui um potencial forte para redução da hepatotoxicidade do bosentan ao reduzir o metabolismo de bosentan através de diversos mecanismos oxidativos.

Em uma modalidade, é divulgado aqui um composto com formula estrutural I:



ou seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou

15 sua pró-droga; em que:

R1 é X ou -O-X;

R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13;
R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R25;
R26; R27; R28; R29 e X são independentemente hidrogênio ou
20 deutério; e

pelo menos um de R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9;
R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21;
R22; R23; R24; R25; R26; R27; R28; R29 é deutério.

Em outra modalidade, tal composto é
25 substancialmente um enantiômero simples, uma mistura de cerca

de 90% ou mais por peso de (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos por peso de (+)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais por peso de (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos por peso de (-)-enantiômero, substancialmente um
5 diastereômero individual ou uma mistura de cerca de 90% ou mais por peso de um diastereômero individual e cerca de 10% ou menos por peso de qualquer outro diastereômero.

Em outra modalidade, pelo menos um dentre R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16;
10 R17; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R25; R26; R27; R28; R29 e X independentemente possui enriquecimento com deutério não sendo inferior a cerca de 1%, não sendo inferior a cerca de 5%, não sendo inferior a cerca de 10%, no não sendo inferior a cerca de 20%, não sendo inferior a cerca de 50%,
15 não sendo inferior a cerca de 70%, não sendo inferior a cerca de 80%, não sendo inferior a cerca de 80%, não sendo inferior a cerca de 90% ou não sendo inferior a cerca de 98%.

Em algumas modalidades, R2 é hidrogênio. Em outras modalidades, R3 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R4 é
20 hidrogênio. Em outras modalidades, R5 é hidrogênio. Em outras modalidades, R6 é hidrogênio. Em outras modalidades ainda, R7 é hidrogênio. Em outras modalidades ainda, R8 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R9 é hidrogênio. Em outras modalidades, R10 é hidrogênio. Em outras modalidades, R11 é
25 hidrogênio. Em outras modalidades ainda, R12 é hidrogênio. Em outras modalidades, R13 é hidrogênio. Em outras modalidades, R14 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R15 é hidrogênio. Em outras modalidades, R16 é hidrogênio. Em outras modalidades, R17 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R18 é
30 hidrogênio. Em outras modalidades, R19 é hidrogênio. Em outras modalidades, R20 é hidrogênio. Em outras modalidades ainda, R21 é hidrogênio. Em outras modalidades ainda, R22 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R23 é hidrogênio. Em

outras modalidades, R24 é hidrogênio. Em outras modalidades, R25 é hidrogênio. Em outras modalidades ainda, R26 é hidrogênio. Em outras modalidades, R27 é hidrogênio. Em outras modalidades, R28 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R29 é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R2 é deutério. Em outras modalidades ainda, R3 é deutério. Em algumas modalidades, R4 é deutério. Em outras modalidades, R5 é deutério. Em outras modalidades ainda, R6 é deutério. Em outras modalidades ainda, R7 é deutério. Em outras modalidades ainda, R8 é deutério. Em algumas modalidades, R9 é deutério. Em outras modalidades, R10 é deutério. Em outras modalidades ainda, R11 é deutério. Em outras modalidades ainda, R12 é deutério. Em outras modalidades ainda, R13 é deutério. Em outras modalidades, R14 é deutério. Em algumas modalidades, R15 é deutério. Em outras modalidades, R16 é deutério. Em outras modalidades ainda, R17 é deutério. Em algumas modalidades, R18 é deutério. Em outras modalidades, R19 é deutério. Em outras modalidades ainda, R20 é deutério. Em outras modalidades ainda, R21 é deutério. Em outras modalidades ainda, R22 é deutério. Em algumas modalidades, R23 é deutério. Em outras modalidades, R24 é deutério. Em outras modalidades ainda, R25 é deutério. Em outras modalidades ainda, R26 é deutério. Em outras modalidades ainda, R27 é deutério. Em outras modalidades, R28 é deutério. Em algumas modalidades, R29 é deutério.

Em algumas modalidades, R1 é -OH. Em outras modalidades, R1 é -OD. Em outras modalidades, R1 é hidrogênio. Em outras modalidades ainda, R1 é deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16 e R17 é deutério.

Em outra modalidade ainda, R15; R16 e R17 são deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R23 e R24 é deutério.

Em outra modalidade ainda, R23 e R24 são deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R25 e R26 é deutério.

Em outra modalidade ainda, R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R23; R24; R25; e R26 é deutério.

Em outra modalidade ainda, R23; R24; R25; e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16 e R17 e, pelo menos, R23 e R24 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17; pelo menos, um de R23 e R24 é deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16; R17; e R23 e R24 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17; R23 e R24 são deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16 e R17 e, pelo menos, R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17; pelo menos, um de R25 e R26 é deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16; R17; e R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17; R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16 e R17 e; pelo menos, R23; R24; R25; e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17; pelo menos, um de R23; R24; R25; e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16 e R17 e, pelo menos, R23; R24; R25; e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17; R23; R24;

R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e, pelo menos, um de R15; R16; e R17 e são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e R15;
5 R16 e R17 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e, pelo menos, um de R23 e R24 é deutério. Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e R23, R24 e são deutério. .

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e, pelo
10 menos, um de R25 e R26 é deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e, pelo menos, um de R23; R24; R25; e R26 é deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e R23;
15 R24; R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; pelo menos, um de R15; R16 e R17; e pelo menos, R23 e R24 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; pelo menos, um de R15; R16 e R17; e pelo menos, um de R23 e R24 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; pelo menos, um de R15; R16 e R17 e R23 e R24 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e R15;
25 R16; R17; R23 e R24 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; pelo menos, um de R15; R16 e R17; e pelo menos, R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; pelo menos, um de R15; R16 e R17; e pelo menos, um de R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; pelo

menos, um de R15; R16 e R17 e R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e R15; R16; R17; R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; pelo
5 menos, um de R15; R16 e R17; e pelo menos, um de R23; R24; R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e R15; R16 e R17, e pelo menos, um de R23; R24; R25 e R26 são deutério.

10 Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e, pelo menos, um de R15; R16 e R17; e R23; R24; R25 e R26 são deutério.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OH ou -OD; e R15, R16; R17; R23; R24; R25; e R26 são deutério.

15 Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16 e R17 é deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R25; R26; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R15; R16 e R17 são
20 deutério; e R2, R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R23 e R24 é deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11;
25 R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R23 e R24 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28;
30 R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R25 e R26 é deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R23;

R24; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R25 e R26 são deutério;
e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14;
R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R27; R28;
5 R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R23;
R24; R25; e R26 é deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9;
R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21;
R22; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

10 Em outra modalidade ainda, R23; R24; R25 e R26 são
deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12;
R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28;
R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15;
15 R16 e R17; e, pelo menos, R23 e R24 são deutério; e R2; R3;
R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19;
R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17, e, pelo
menos, um de R23 e R24 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6;
20 R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22;
R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15;
R16 e R17; e; R23 e R24 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6;
R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22;
25 R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17; R23 e R24
são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11;
R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28;
R29; e X são hidrogênio.

30 Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15;
R16 e R17; e; pelo menos, R25 e R26 são deutério; e R2; R3;
R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19;
R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17; e, pelo menos, um de R25 e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

5 Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16 e R17; e, R25 e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

10 Em outra modalidade ainda, R15; R16; R17; R25 e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

15 Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16 e R17; e, pelo menos, R23; R24; R25; e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

20 Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16; R17; e, pelo menos, R23; R24; R25; e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

25 Em outra modalidade ainda, pelo menos, um de R15; R16 e R17; e R23; R24; R25; e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

30 Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um de R15; R16 e R17 é deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R15; R16 e R17

são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R23; R24; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um
5 de R23 e R24 é deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R23 e R24 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12;
10 R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um de R25 e R26 é deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21;
15 R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R25 e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

20 Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um de R23; R24; R25 e R26 é deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R23; R24; R25
25 e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um de R15; R16 e R17 e; pelo menos, R23 e R24 são deutério; e
30 R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R15; R16 e R17

e, pelo menos, um de R23 e R24 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um
5 de R15; R16 e R17 e R23 e R24 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R15; R16; R17; R23 e R24 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9;
10 R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um de R15; R16 e R17 e, pelo menos, R25 e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18;
15 R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R15, R16 e R17 e, pelo menos, um de R25 e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20;
20 R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um de R15; R16 e R17 e R25 e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

25 Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R15; R16; R17; R25 e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R25; R26; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um
30 de R15; R16 e R17 e, pelo menos, R23; R24; R25; e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R15; R16 e R17 e, pelo menos, um de R23; R24; R25; e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

5 Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; pelo menos, um de R15; R16 e R17 e, pelo menos, R23; R24; R25; e R26 são deutério; e R2, R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; R29 e X são hidrogênio.

10 Em outra modalidade ainda, R1 é -OX; R15; R16; R17; R23; R24; R25; e R26 são deutério; e R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; R29; e X são hidrogênio.

Em outra modalidade ainda; R14 ou R22 é deutério.

15 Em outra modalidade ainda; R14 e R22 são deutério.

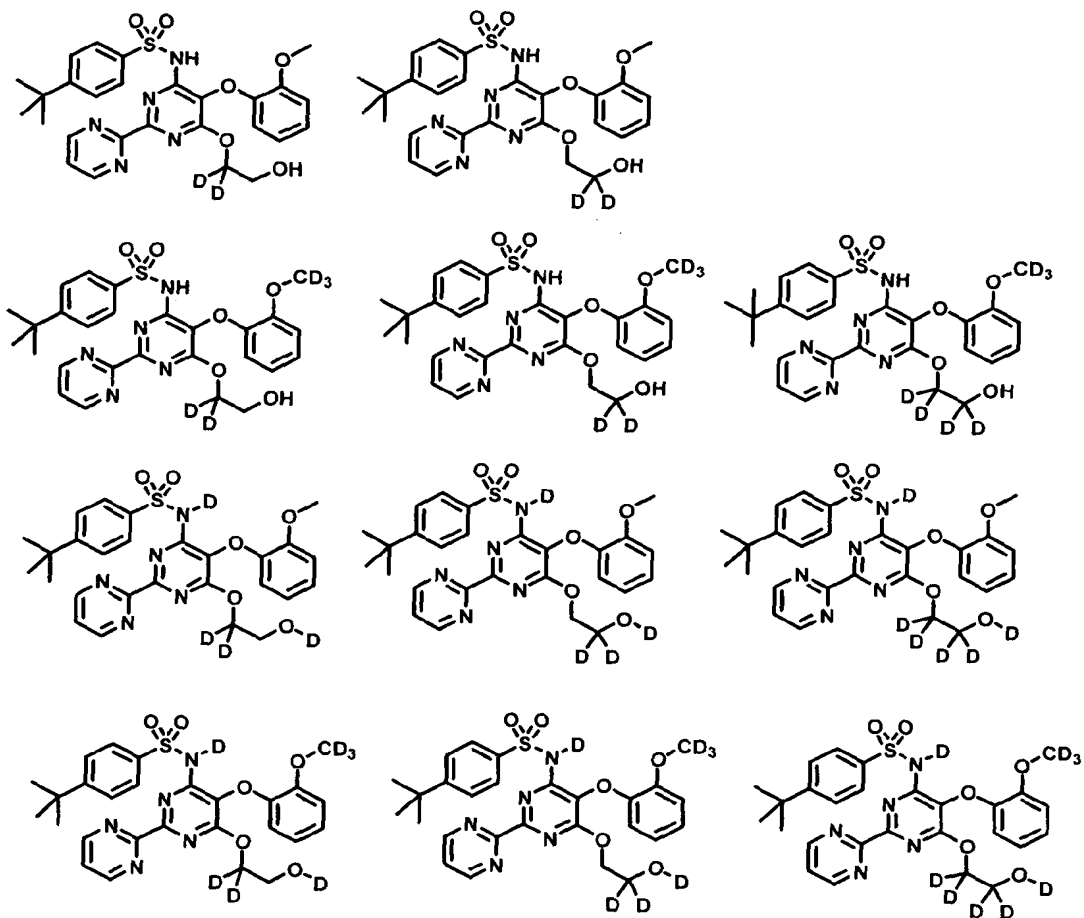
Em outra modalidade ainda; R1 é -OX; e R14; R22 ou X é deutério.

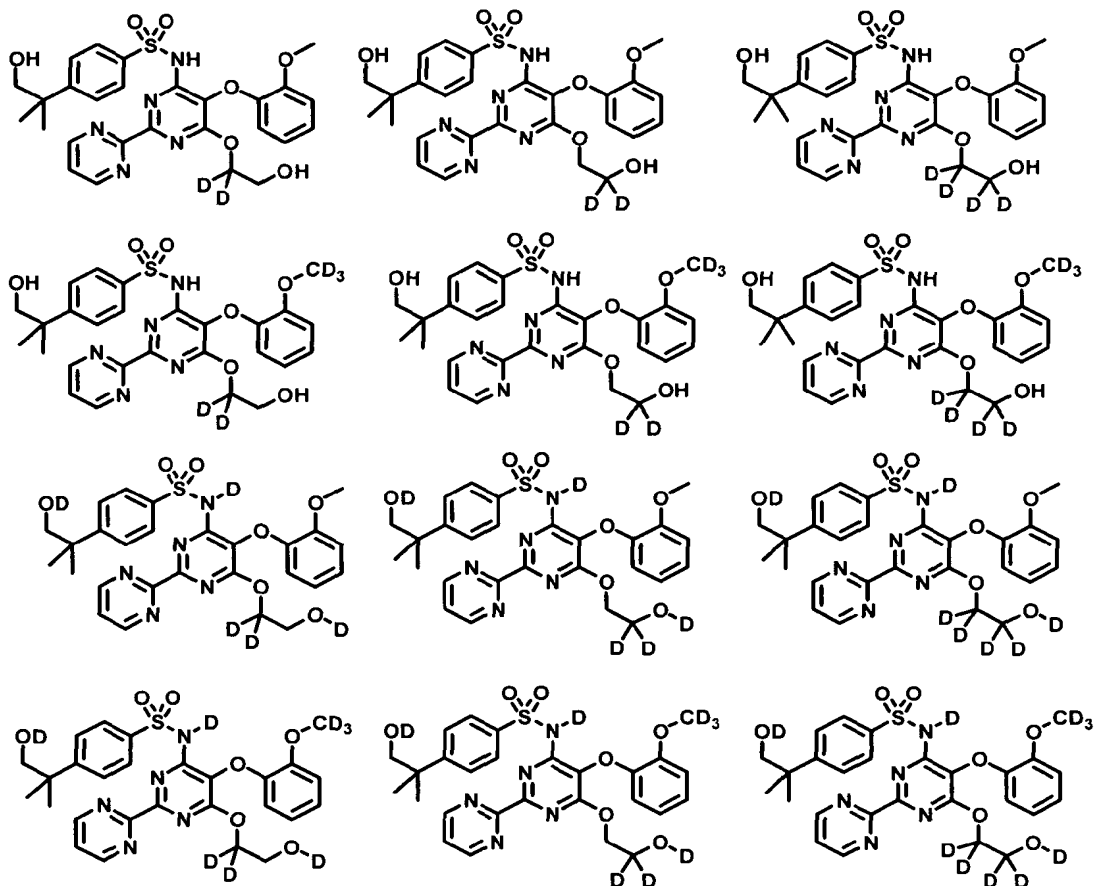
Em outra modalidade ainda; R1 é -OX; e R14; R22 e X são deutério.

20 Em outra modalidade ainda, R1 é H; R14 e R22 são deutério; e, pelo menos, um de R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R23; R24; R25; R26; R27; R28; e R29 é independentemente deutério.

25 Em outra modalidade ainda, R1 é H; R23; R24; R25; e R26 são deutério; e, pelo menos, um de R2; R3; R4; R5; R6; R7; R8; R9; R10; R11; R12; R13; R14; R15; R16; R17; R18; R19; R20; R21; R22; R27; R28; e R29 é independentemente deutério.

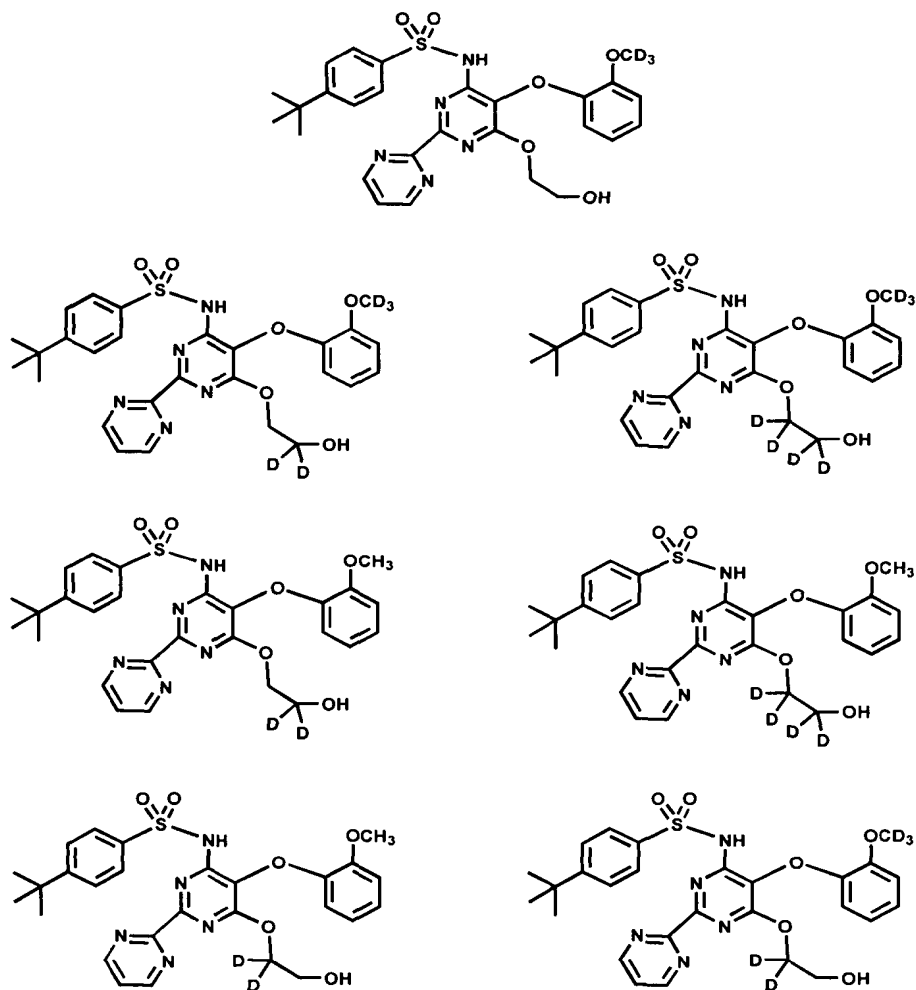
Em outra modalidade ainda, o composto conforme aqui divulgado é selecionado a partir do grupo que consiste em:





ou seu sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou sua pró-droga;

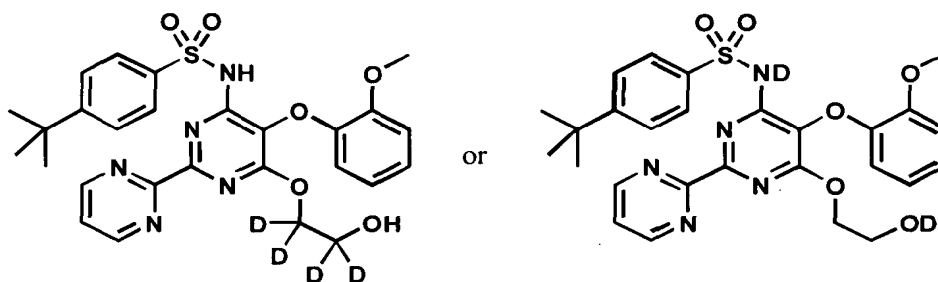
Em outra modalidade ainda, o composto conforme aqui divulgado é selecionado a partir do grupo que consiste em:



ou seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou sua pró-droga;

Em outra modalidade, pelo menos, uma das posições representadas como D independentemente possuem enriquecimento com deutério de não sendo inferior a cerca de 1%, não sendo inferior a cerca de 5%, não sendo inferior a cerca de 10%, no não sendo inferior a cerca de 20%, não sendo inferior a cerca de 50%, não sendo inferior a cerca de 70%, não sendo inferior a cerca de 80%, não sendo inferior a cerca de 90%, ou não sendo inferior a cerca de 98%.

Em outra modalidade ainda, o composto de fórmula I não é



Em outra modalidade, tal composto é substancialmente um enantiômero simples, uma mistura de cerca de 90% ou mais por peso de (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos por peso de (+)-enantiômero, uma mistura de cerca de 5 90% ou mais por peso de (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos por peso de (-)-enantiômero, substancialmente um diastereômero individual ou uma mistura de cerca de 90% ou mais por peso de um diastereômero individual e cerca de 10% ou menos por peso de qualquer outro diastereômero.

10 Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 60% ou mais por peso de (-)-enantiômero do composto e cerca de 40% ou menos por peso de (+)-enantiômero do composto. Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 70% ou mais 15 por peso de (-)-enantiômero do composto e cerca de 30% ou menos por peso de (+)-enantiômero do composto. Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 80% ou mais por peso de (-)-enantiômero do composto e cerca de 20% ou menos por peso de (+)-enantiômero do 20 composto. Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 90% ou mais por peso de (-)-enantiômero do composto e cerca de 10% ou menos por peso de (+)-enantiômero do composto. Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 95% ou mais 25 por peso de (-)-enantiômero do composto e cerca de 5% ou menos por peso de (+)-enantiômero do composto. Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca

de 99% ou mais por peso de (-)-enantiômero do composto e cerca de 1% ou menos por peso de (+)-enantiômero do composto.

Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 60% ou mais por peso de (+)-
5 enantiômero do composto e cerca de 40% ou menos por peso de (-)-enantiômero do composto. Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 70% ou mais por peso de (+)-enantiômero do composto e cerca de 30% ou menos por peso de (-)-enantiômero do composto. Em algumas
10 modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 80% ou mais por peso de (+)-enantiômero do composto e cerca de 20% ou menos por peso de (-)-enantiômero do composto. Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 90% ou mais por peso de (+)-
15 enantiômero do composto e cerca de 10% ou menos por peso de (-)-enantiômero do composto. Em algumas modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 95% ou mais por peso de (+)-enantiômero do composto e cerca de 5% ou menos por peso de (-)-enantiômero do composto. Em algumas
20 modalidades, o composto conforme aqui divulgado contém cerca de 99% ou mais por peso de (+)-enantiômero do composto e cerca de 1% ou menos por peso de (-)-enantiômero do composto.

O composto deuterado conforme aqui divulgado também contém menos isótopos predominantes para outros elementos,
25 incluindo, entre outros, ^{13}C ou ^{14}C para carbono, ^{33}S , ^{34}S , ou ^{36}S para enxofre, ^{15}N para nitrogênio e ^{17}O ou ^{18}O para oxigênio.

Em algumas modalidades, sem estar ligado à qualquer teoria, o composto aqui divulgado pode expor um paciente a u
30 máximo de cerca de 0,000005% D_2O ou cerca de 0,00001% DHO, assumindo que todas as ligações C-D no composto conforme aqui divulgadas são metabolizadas e liberadas como D_2O ou DHO. Esta quantidade é uma pequena fração de níveis de fundo de

ocorrência natural de D₂O ou DHO em circulação. Em algumas modalidades, os níveis de D₂O mostram que a causa de toxicidade em animais é muito maior que o limite máximo de exposição por causa do composto enriquecido com deutério aqui
5 divulgado. Portanto, em algumas modalidades, o composto enriquecido com deutério aqui divulgado não deve causar qualquer toxicidade adicional devido ao uso de deutério.

Em uma modalidade, os compostos deuterados aqui divulgados mantém os aspectos benéficos das moléculas
10 enriquecidas não-isotopicamente correspondente, enquanto aumentam substancialmente a dose máxima tolerada, diminuindo a toxicidade, aumentando a meia-vida ($T_{1/2}$), diminuindo a concentração plasmática máxima (C_{max}) de dosagem mínima eficaz (MED), diminuindo a dosagem eficaz e diminuindo a toxicidade
15 relativa ao não-mecanismo, e/ou diminuindo a probabilidade de interações medicamentosas.

O hidrogênio isotópico pode ser introduzido em um composto como aqui divulgado através de técnicas de síntese que empregam reagentes deuterados, onde as taxas de
20 incorporação são pré-determinadas, e/ou através de técnicas de troca, onde as taxas de incorporação são determinadas pelas condições de equilíbrio, e podem ser altamente variáveis, dependendo das condições de reação. As técnicas sintéticas, onde o deutério ou trítio está inserido
25 diretamente e especificamente pelos reagentes tritiados ou deuterados de teor isotópico conhecido, podem resultar em alta abundância de trítio ou deutério, mas podem ser limitadas pela química necessária. As técnicas de câmbio, por outro lado, podem resultar em menor incorporação de deutério
30 ou trítio, muitas vezes, com o isótopo a ser distribuído por diversas partes na molécula.

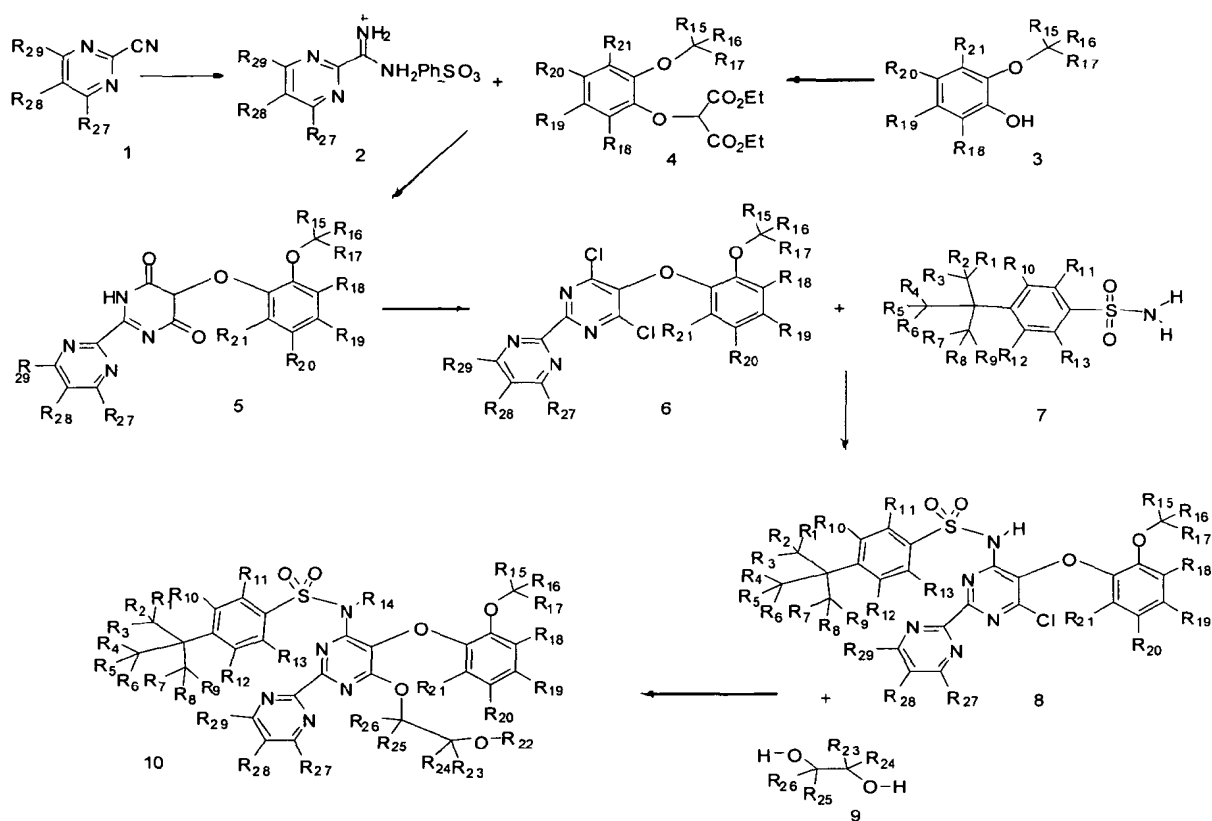
Os compostos como divulgados aqui podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na

técnica e suas modificações de rotina, e/ou procedimentos similares aos descritos na seção Exemplo aqui e suas modificações de rotina, e/ou procedimentos encontrados em Pollnitz et al., Journal of Agricultural and Food Chemistry 2004, 52, 3244-3252, Gayen, Internet Electronic Journal of Molecular Design 2005, 4, 556-578, Shirley et al., J. Amer. Chem. Soc. 1957, 3481-3485, Morimoto J. Med. Chem. 2001, 44, 3355-3368, Esaki Tetrahedron 2006, 62, 10954-10961, Kogon, Organic Syntheses 1963, Collective Volume 4, 182, US 5,883,254, Caton, J. Chem. Soc. C 1967, 13, 1204, US 5,025,031, Harada, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2001, 9, 2955-2968, U.S. Pat. No. 5,292,740, e Hopfgartner et al., J. Mass. Spectrom. 1996, 31, 69-76, e referências aqui mencionadas e suas modificações de rotina. Os compostos como aqui divulgados também podem ser preparados como indicado em qualquer dos seguintes esquemas e suas modificações de rotina.

Por exemplo, alguns compostos como aqui divulgados podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 1.

Esquema 1

[0002]



Pirimidina nitrílica 1 reage com sulfonato benzeno de amônio a uma temperatura elevada para produzir amidina 2. Guaiacol 3 reage com dietilcloromalonato em um solvente apropriado, como o etanol, na presença de uma base apropriada, como etóxido de sódio, a uma temperatura elevada para produzir éster dietílico 4, que reage com o composto 2, em um solvente adequado, como o etanol, na presença de uma base apropriada, como etóxido de sódio, a uma temperatura elevada para produzir pirimidina 5. O composto 5 é tratado com um reagente de cloração apropriado, como o oxicleto de fósforo, na presença de uma base apropriada, como 2-4-6-trimetilpiridina, a uma temperatura elevada para produzir pirimidina dicloro 6, que então reage com benzilsulfonamida 7 em um solvente apropriado, tais como N-N-dimetilformamida, para produzir sulfonamida 8. O composto 8 reage com diol 9, na presença de uma base apropriada, como etóxido de sódio, a

uma temperatura elevada para produzir pirimidina 10 da Fórmula (I).

O deutério pode ser incorporado a diferentes posições sinteticamente, de acordo com os procedimentos
5 sintéticos conforme mostrado no Esquema 1, ao utilizar intermediários deuterados apropriados. Por exemplo, para introduzir deutério em uma ou mais posições selecionadas a partir de R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R_5 ; R_6 ; R_7 ; R_8 ; R_9 ; R_{10} ; R_{11} ; R_{12} ; e R_{13} ; pode ser usado benzilsulfonamida com as substituições de
10 deutério correspondentes. Por exemplo, para introduzir deutério em uma ou mais posições selecionadas a partir de R_{15} ; R_{16} ; R_{17} ; R_{18} ; R_{19} ; R_{20} ; R_{21} ; pode ser usado 2-metoxifenol com as substituições de deutério correspondentes. Para introduzir deutério em uma ou mais posições selecionadas a
15 partir de R_{23} ; R_{24} ; R_{25} e R_{26} ; pode ser usado 1-2-etanodiol desprotegido ou mono-protegido com as substituições de deutério correspondentes. Se é utilizado um grupo de proteção, o método sintético inclui uma etapa adicional de remoção do grupo de proteção. Por exemplo, para introduzir
20 deutério em uma ou mais posições selecionadas de R_{27} ; R_{28} ; e R_{29} ; pode ser utilizado pirimidina-2-carbonitrila com as substituições de deutério correspondentes. Esses intermediários deuterados estão comercialmente disponíveis, ou podem ser obtidos por métodos conhecidos por aqueles
25 versados na técnica ou nos procedimentos a seguir semelhantes àqueles descritos na seção Exemplo aqui e suas modificações de rotina.

O deutério também pode ser incorporado a diversas posições com um próton intercambiável, tais como o próton
30 hidróxi e próton sulfonamida por meio da troca de equilíbrio próton-deutério. Para introduzir deutério em uma ou mais posições selecionadas a partir de R_{14} , R_{22} ; e R_1 , quando R_1 é -OH, esses prótons podem ser substituídos por deutério

seletivamente ou não-seletivamente através do método de troca de próton-deutério conhecido na técnica.

Os grupos de proteção de hidróxi apropriados incluem, entre outros, metila, terc-butila, alila, propargila, p-clorofenil, p-metoxifenil, p-nitrofenil, 2-4-dinitrofenil, 2-3-5-6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil, metoximetil, metiltiometil, (fenildimetilsilil)metoximetil, benziloximetil, p-metoxi-benziloximetil, p-nitrobenziloximetil, o-nitrobenziloximetil, (4-metoxifenoxi)-metil, guaiacolmetil, terc-butoximetil, 4-penteniloximetil, terc-butildimetilsiloxi-metil, texildimetilsiloximetil, terc-butildifenilsiloximetil, 2-metoxietoxi-metil, 2-2-2-tricloroetoximetil, bis(2-cloroetoxi)metil, 2-(trimetilsilil)etoxi-metil, mentoximetil, 1-etoxietil, 1-(2-cloroetoxi)etil, 1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]etil, 1-metil-1-etoxietil, 1-metil-1-benziloxietil, 1-metil-1-benziloxi-2-fluoroetil, 1-metil-1-fenoxietil, 2-2-2-tricloroetil, 1-dianisil-2-2-2-tricloroetil, 1-1-1-3-3-3-hexafluoro-2-fenilisopropil, 2-trimetilsililetil, 2-(benziltio)etil, 2-(fenilselenil)etil, tetrahidropiranil, 3-bromotetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, 1-metoxiciclohexil, 4-metoxitetrahidropiranil, 4-metoxitetrahidrotiopiranil, 4-metoxitetrahidropiranil S-S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-il, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-il, 1,4-dioxan-2-il, tetrahidrofuranil, e tetrahidrotiofuranil.

Os grupos de proteção hidróxi apropriados também incluem, entre outros, benzil, 2-nitrobenzil, 2-trifluorometilbenzil, 4-metoxibenzil, 4-nitrobenzil, 4-clorobenzil, 4-bromobenzil, 4-cianobenzil, 4-fenilbenzil, 4-acilaminobenzil, 4-azidobenzil, 4-(metilsulfinil)benzil, 2-4-dimetoxibenzil, 4-azido-3-clorobenzil, 3-4-dimetoxibenzil, 2-6-diclorobenzil, 2-6-difluorobenz-1, 1-pirenilmetil,

difenilmetil, 4-4'-dinitrobenzidril, 5-benzosuberil,
 trifenilmetil (tritol), a-naftildifenilmetil, (4-
 metoxifenil)-difenil-metil, di-(p-metoxifenil)-fenilmetil,
 tri-(p-metoxi-fenil)metil, 4-(4'-bromofenaciloxi)-
 5 fenildifenilmetil, 4-4'-4"-tris(4-5-dicloro-
 ftalimidofenil)metil, 4-4'-4"-tris(levulinoiloxifenil)metil,
 4-4'-dimetoxi-3"-[N-(imidazolilmetil)]tritol, 4-4'-dimetoxi-
 3"-[N-(imidazoliletil)carbamoil]tritol, 1-1-bis(4-
 metoxifenil)-1'-pirenilmetil, 4-(17-
 10 tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-4,4'-dimetoxitritol, 9-
 antril, 9-(9-fenil)xantenil, e 9-(9-fenil-10-oxo)antril.

Os grupos de proteção de hidróxi apropriados
 incluem ainda trimetilsilila, trietilsilila,
 triisopropilsilila, dimetilisopropilsilila,
 15 dietilisopropilsilila, dimetilhexilsilila, terc-
 butiladimetilsilila, terc-butiladifenilsilila,
 tribenzilsilila, tri-p-xililsilila, trifenilsilila,
 difenilmetilsilila, di-terc-butilmetilsilila,
 tris(trimetilsilil)silila, (2-hidroxistiril)dimetilsilila,
 20 (2-hidroxistiril)diisopropilsilila, terc-
 butilmetoxifenilsilila, terc-butoxidifenilsilila; $-C(O)R_{80}$,
 onde R_{80} é selecionado a partir do grupo que consiste em
 alquila e arila substituída e insubstituída, incluindo
 hidrogênio, metila, etila, terc-butila, adamantila, crotila,
 25 clorometila, diclorometila, triclorometila, trifluorometila,
 metoximetila, trifenilmetoximetila, fenoximetila, 4-
 clorofenoximetila, fenilmetila, difenilmetila, 4-
 metoxicrotila, 3-fenilpropila, 4-pentenila, 4-oxopentila, 4-
 4-(etileneditio)pentila, 5-[3-bis(4-
 30 metoxifenil)hidroximetilfenoxi]-4-oxopentila, fenila, 4-
 metilfenila, 4-nitrofenila, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-
 metoxifenila, 4-fenilfenila, 2-4-6-trimetilfenila, a-naftila,
 e fenila; $-C(O)OR_{80}$, onde R_{80} é selecionado a partir do grupo

que consiste em alquila e arila substituída e insubstituída, incluindo metila, metoximetila, 9-fluorenilmetila, etila, 2-2-2-triclorometila, 1-1-dimetil-2-2-2-tricloroetila, 2-(trimetilsilil)etila, 2-(fenilsulfonil)etila, isobutila, 5 terc-butila, vinila, alila, 4-nitrofenila, benzila, 2-nitrobenzila, 4-nitrobenzila, 4-metoxibenzila, 2-4-dimetoxibenzila, 3-4-dimetoxibenzila, 2-(metiltiometoxi)etila, 2-danseniletila, 2-(4-nitrofenil)etila, 2-(2-4-dinitrofenil)etila, 2-ciano-1-feniletila, tiobenzila, e 4-10 etoxi-1-naftila. Outros exemplos de grupos de proteção de hidróxi podem ser encontrados em referências, tais como Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999.

Onde os isômeros estruturais são interconversíveis 15 por meio de uma barreira de baixa energia, o composto aqui divulgado pode existir como um tautômero simples ou uma mistura de tautômeros. Isto pode assumir a forma de tautomerismo de próton no composto aqui divulgado que contém, por exemplo, um grupo imino, ceto ou oxima, ou os chamados 20 tautomerismos de valência no composto que contém uma porção aromática. Isto quer dizer que um composto simples pode exibir mais de um tipo de isomerismo.

Os compostos divulgados aqui podem ser puros enantiomericamente, tais como um enantiômero simples ou um 25 diastereômero simples, ou seja, misturas estereoisoméricas, como uma mistura de enantiômeros, uma mistura racêmica, ou uma mistura diastereomérica. Como tal, aqueles versados na técnica reconhecerão que a administração de um composto na sua forma (R) é equivalente, para os compostos que sofrem 30 epimerização in vivo, para a administração do composto na sua forma (S). As técnicas convencionais para a preparação/isolamento do enantiômero individual incluem a síntese quiral de um precursor ou resolução pura opticamente

apropriada do racemato utilizando, por exemplo, cromatografia quiral, recristalização, resolução, formação de sal de diastereômero, ou derivação em adutos diastereoméricos seguidos de separação.

5 Quando o composto aqui divulgado contém uma molécula de ácido ou base, pode também ser divulgado como um sal farmaceuticamente aceitável (Ver, Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19; and "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stah and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and
10 VHCA, Zurich, 2002).

Os ácidos adequados para uso na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, entre outros, ácido acético, ácido 2-2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-
15 aspártico, benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido 4-acetamido, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido camphorsulfonic, (+)-(1S)-cânfora-10-ácido sulfônico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ciclâmico, ácido ciclohexanesulfâmico, ácido
20 dodecilsulfúrico, ácido etano-1-2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptônico, ácido D-glucurônico, ácido D-glucurônico, ácido L-glutâmico, ácido α -oxo-glutárico, ácido
25 glicólico, ácido hipúrico, ácido hidrobromico, ácido hidrocloreídrico, ácido hidroiódico, ácido (+)-L-lático, ácido (+)-DL-lático, ácido lactobiônico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido (+)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-
30 sulfônico, ácido naftaleno-1-5-dissulfônico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico,

ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenosulfônico, ácido undecilênico e
5 ácido valérico.

As bases adequadas para uso na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis, incluindo, entre outros, bases inorgânicas, como hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, hidróxido de zinco ou hidróxido de
10 sódio e bases orgânicas, como aminas primárias, secundárias, terciárias e quaternárias, alifáticas e aromáticas, incluindo L-arginina, benetamina, benzetina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina,
15 etilamina, etilenodiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hiydrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas
20 secundárias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1-3-propanodiol e trometamina.

O composto conforme divulgado aqui também pode ser considerado como uma pró-drogas, que é um derivado funcional
25 do composto, tal como indicado aqui e é facilmente conversível para o composto original in vivo. As pró-drogas são frequentemente úteis, porque, em algumas situações, podem ser mais fáceis de serem administradas do que o composto original. Pode, por exemplo, estar biodisponíveis para
30 administração oral onde o composto original não está. As pró-drogas também podem aumentar a solubilidade nas composições farmacêuticas em relação ao composto original. As pró-drogas podem ser convertidas em drogas originais por diversos

mecanismos, incluindo processos enzimáticos e hidrólise metabólica. Ver Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; 5 Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gaignault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane and 15 Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115- 20 130; Fleisher et al., *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; 25 Nathwani and Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella et al., *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* 30 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; Waller et al., *Br. J. Clin. Pharm.* 1989, 28, 497-507.

São aqui divulgadas composições farmacêuticas que compreendem um composto, conforme divulgado aqui, como um ingrediente ativo, incluindo um enantiômero simples, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de
5 cerca de 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (+) enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (-)-enantiômero, diastereômero individual, ou uma mistura de seus diastereômeros, ou um sal
10 farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-drogas, em um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável, ou sua mistura; em combinação com um ou mais excipientes ou transportadores farmaceuticamente aceitáveis.

São aqui divulgadas composições farmacêuticas em
15 formas de dosagem de liberação modificadas, que compreendem um composto, conforme aqui divulgado, incluindo um enantiômero simples, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (+)
20 enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (-)-enantiômero, diastereômero individual, ou uma mistura de seus diastereômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-drogas, em um veículo, diluente ou excipiente
25 farmaceuticamente aceitável; e um ou mais excipientes ou transportadores de liberação controlada conforme aqui descrito. Os veículos de dosagem de liberação modificada apropriados incluem, entre outros, dispositivos de matriz hidrofílica ou hidrofóbica revestimentos de camada de
30 separação solúveis em água, revestimentos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos multiparticulados e suas combinações. As composições farmacêuticas também podem compreender excipientes ou transportadores de liberação não-

controlada.

São aqui divulgadas ainda as composições farmacêuticas em formas de dosagem de revestimento entérico, que compreendem um composto, conforme aqui divulgado, incluindo um enantiômero simples, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (+)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (-)-enantiômero, diastereômero individual, ou uma mistura de seus diastereômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-drogas; e um ou mais excipientes ou transportadores de liberação controlada para uso na forma de dosagem revestida entérica. As composições farmacêuticas também podem compreender excipientes ou transportadores de liberação não-controlada.

São aqui divulgadas ainda as composições farmacêuticas em formas de dosagem efervescente, que compreendem um composto, conforme aqui divulgado, incluindo um enantiômero simples, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (+)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (-)-enantiômero, diastereômero individual, ou uma mistura de seus diastereômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-drogas; e um ou mais excipientes ou transportadores de liberação controlada para uso na forma de dosagem revestida entérica. As composições farmacêuticas também podem compreender excipientes ou transportadores de liberação não-controlada.

Além disso, são divulgadas composições farmacêuticas em uma forma de dosagem que tem um componente

de liberação imediata e pelo menos um componente de liberação retardada, e é capaz de fornecer uma liberação descontínua do composto na forma de pelo menos dois pulsos consecutivos separados no intervalo de 0,1 até 24 horas. As composições farmacêuticas compreendem um composto de fórmula I, incluindo
5 um enantiômero simples, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (+) enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso do
10 (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (-)-enantiômero, diastereômero individual, ou uma mistura de seus diastereômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-drogas, e um ou mais excipientes ou transportadores de liberação controlada ou não-controlada,
15 tais como aqueles excipientes ou transportadores apropriados para uma membrana semi-permeável que não se pode romper e substâncias mastigáveis.

São aqui divulgadas composições farmacêuticas em uma forma de dosagem para administração oral em um sujeito,
20 que compreende um composto conforme aqui divulgado, incluindo um enantiômero simples, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso de (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos em peso de (+)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais em peso de
25 (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos em peso de (-)-enantiômero, um diastereômero individual ou uma mistura de seu diastereômero; ou seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-drogas; e um ou mais excipientes ou transportadores aceitáveis, preso em uma camada reativa
30 intermediária que compreende um material polimérico em camadas resistente ao suco gástrico parcialmente neutralizado com alcali e com capacidade de troca de cation e uma camada externa resistente ao suco gástrico.

São aqui divulgadas as composições farmacêuticas que compreendem cerca de 25 a cerca de 150 mg, cerca de 50 a cerca de 125 mg, cerca de 25 mg, cerca de 62 mg, cerca de 62,5 mg ou cerca de 125 mg de um ou mais compostos conforme aqui divulgado, como tabletes revestidos por película para administração oral. As composições farmacêuticas compreende ainda amido de milho, amido pré-gelatinizado, glicolato de amido sódico, povidona, behenato de glicerila, estearato de magnésio, hidroxipropilmetil-celulose, triacetina, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, e etilcelulose.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser divulgadas em formas de dosagem unitária ou formas de dosagem múltipla. Formas de dosagem unitária, como utilizado aqui, se referem as unidades fisicamente discretas adequadas para a administração de sujeitos humanos e animais e embalados individualmente, como é conhecido na técnica. Cada dose unitária contém uma quantidade pré-determinada de ingrediente(s) ativo(s) suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com os transportadores ou excipientes farmacêuticos necessários. Os exemplos de formas de dosagem unitária que incluem ampolas, seringas e comprimidos e cápsulas embalados individualmente. As formas de dosagem unitária podem ser administradas em frações ou múltiplas. Uma forma de dosagem múltipla é uma pluralidade de formas de dosagem unitária embaladas em um único recipiente que deve ser administrada na forma de dosagem unitária segregada. Os exemplos de formas de dosagem múltipla incluem ampolas, frascos de comprimidos ou cápsulas, ou garrafas de pintas ou galões.

O composto, tal como indicado aqui, pode ser administrado isoladamente ou em combinação com um ou mais outros compostos divulgados aqui, um ou mais ingredientes

ativos. A composição farmacêutica que compreende um composto divulgado aqui pode ser formulada em diferentes formas de dosagem para administração oral, parenteral e tópica. A composição farmacêutica também pode ser formulada como uma
5 forma de dosagem de liberação modificada, incluindo formas de dosagem de retenção gástrica e liberação retardada, estendida, prolongada, sustentada, pulsátil, controlada, acelerada e rápida, orientada programada. Estas formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com os métodos
10 convencionais e técnicas conhecidas para aqueles versados na técnica (ver, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126*).

15 A composição farmacêutica aqui divulgada pode ser administrada de uma só vez ou várias vezes em intervalos de tempo. Fica entendido que a dosagem precisa e a duração do tratamento pode variar com a idade, peso e condição do paciente a ser tratado, e pode ser determinada empiricamente,
20 utilizando protocolos de teste ou por extrapolação a partir de testes in vivo ou in vitro ou dados de diagnóstico. Fica entendido também que, para qualquer indivíduo em particular, as posologias específicas devem ser ajustadas ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e opinião
25 profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das formulações.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser administradas com uma única dose, ou várias vezes em intervalos de tempo. Fica entendido que a dosagem precisa e a
30 duração do tratamento pode variar com a idade, peso e condição do paciente a ser tratado, e pode ser determinada empiricamente utilizando os protocolos de teste conhecidos ou por extrapolação a partir de testes in vitro ou in vivo ou

dados de diagnóstico. Fica entendido ainda que, para qualquer indivíduo em particular, a posologia específica deve ser ajustada com o tempo de acordo com a necessidade de cada um e opinião profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração de formulações.

No caso em que a condição do paciente não melhora, a critério do médico, a administração dos compostos pode ser administrada cronicamente, isto é, por um período de tempo prolongado, inclusive durante o período de vida do paciente, a fim de melhorar ou controlar ou limitar os sintomas da doença, desordem ou condição do paciente.

No caso em que o estado do paciente não melhora, a critério do médico, a administração dos compostos pode ser administrada de forma contínua ou temporariamente suspensa por certo período de tempo (isto é, um "feriado da droga").

Uma vez que a melhoria das condições do paciente ocorre, uma dose de manutenção é administrada, se necessário. Posteriormente, a dose ou a frequência de administração, ou ambos, podem ser reduzidas, em função dos sintomas, a um nível em que a doença, desordem ou a condição melhorada é mantida. Os pacientes, no entanto, podem precisar de tratamento intermitente a longo prazo mediante qualquer recorrência de sintomas.

A. ADMINISTRAÇÃO ORAL

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser formuladas em formas de dosagem sólida, semi-sólida ou líquida para administração oral. Conforme aqui utilizado, a administração oral também inclui administração bucal, lingual e sublingual. As formas de dosagem oral incluem, entre outros, comprimidos, cápsulas, pílulas, troches, pastilhas efervescentes, pastilhas, cápsulas, granulados, goma de mascar, grânulos, pó a granel, pó efervescente ou não efervescente ou grânulos efervescentes, soluções, emulsões,

suspensões, tabletes, bolachas, elixires e xaropes. Além do ingrediente(s) ativo(s), as composições farmacêuticas podem conter um ou mais transportadores ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, incluindo, entre outros, capas, 5 enchimentos, diluentes, desintegrantes, agentes umedecedor, lubrificantes, glidantes, corantes, inibidores de migração, edulcorantes e agentes aromatizantes.

Os granuladores ou aglutinantes concedem coerência a um comprimido para garantir que o comprimido permaneça 10 intato após a compressão. Os granuladores ou aglutinantes adequados incluem, entre outros, amidos, como o amido de milho, fécula de batata e amido pré-gelatinizado (por exemplo, AMIDO 1500); gelatina, açúcares, como sacarose, glicose, dextrose, melado e lactose; gomas sintéticas e 15 naturais, como acácia, ácido algínico, alginatos, extrato de musgo irlandês, goma Panwar, goma ghatti, mucilagem de cascas Isabgol, carboximetilcelulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactan Larch, adragante em pó e goma de guar; celulose como celulose de 20 etila, acetato de celulose, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, metil-celulose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropil metil celulose (HPMC), celulose microcristalina, como AVICEL-PH-101, AVICEL - PH-103, AVICEL 25 RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp, Marcus Hook, PA) e suas misturas. Os enchimentos adequados incluem, entre outros, carbonato de cálcio, talco, celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caulim, ácido silícico, manitol, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, e suas misturas. Os 30 aglutinantes ou enchimentos podem estar presentes em cerca de 50 a cerca de 99% em peso das composições farmacêuticas aqui divulgadas.

Os diluentes adequados incluem, entre outros,

fosfato bicálcico, sulfato de cálcio, lactose, sorbitol, sacarose, inositol, celulose, caulim, manitol, cloreto de sódio, amido seco e açúcar em pó. Alguns diluentes, como o manitol, lactose, sorbitol, sacarose e inositol, quando
5 presentes em quantidade suficiente, podem conferir propriedades a alguns comprimidos que permitem a desintegração na boca pela mastigação. Tais tabletes comprimidos podem ser utilizados como comprimidos mastigáveis.

10 Os desintegrantes adequados incluem, entre outros, ágar; bentonita; celulose, tais como metilcelulose e carboximetilcelulose; produtos de madeira; esponja natural, resinas de troca catiônica; ácido algínico; gomas, como a goma guar e Veegum HV; polpa cítrica; celuloses reticuladas,
15 como croscarmelose; polímeros reticulados, tais como crospovidona; amidos reticulados, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, tais como glicolato de amido, como sódio, potássio polacrilino; amidos, como o amido de milho, fécula de batata, amido de tapioca, e amido pré-gelatinizado;
20 argilas; alinha, e suas misturas. A quantidade de desintegrantes nas composições farmacêuticas aqui divulgadas varia dependendo do tipo de formulação, e é facilmente perceptível para aqueles versados na técnica. As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem conter de cerca de 0,5 a
25 cerca de 15% ou de cerca de 1 a cerca de 5% em peso de um desintegrante.

Os lubrificantes adequados incluem, entre outros, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, glicóis,
30 como behenato glicerol e polietileno glicol (PEG), ácido esteárico, sulfato de lauril de sódio, talco; óleo vegetal hidrogenato, incluindo óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de girassol, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de

milho e óleo de soja; estearato de zinco; oleato de etila; laureato etílico; ágar, amido; licopódio; sílica ou sílica gel, como AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) e CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. of Boston, MA); e suas misturas. As
5 composições farmacêuticas aqui divulgadas podem conter cerca de 0,1 a cerca de 5% em peso de um lubrificante.

Os glidantes adequados incluem dióxido de silicone coloidal, CAB-O-SIL[®] (Cabot Co., de Boston, MA), e talco livre de asbestos. Os agentes corantes incluem qualquer uma
10 das tintas aprovadas, certificadas, FD & C solúveis em água e corantes FD & C insolúveis em água em hidrato de alumina e color lakes e suas misturas. Um color lake é a combinação de adsorção de um corante solúvel em água a um óxido hidratado de um metal pesado, resultando em uma forma insolúvel do
15 corante. Os agentes aromatizantes incluem sabores naturais extraídos de plantas, tais como frutas, e as misturas de compostos sintéticos que produzem uma sensação de sabor agradável, como a hortelã-pimenta e salicilato de metila. Os agentes edulcorantes incluem sacarose, lactose, manitol,
20 xaropes, glicerina, e adoçantes artificiais, como sacarina e aspartame. Os agentes emulsificantes adequados incluem gelatina, acácia, adragante, bentonita, e surfactantes, como monooleato sorbitano polioxietileno (TWEEN[®] 20), monooleato de sorbitano polioxietileno 80 (TWEEN[®] 80) e oleato de
25 trietanolamina. Os agentes de suspensão e dispersantes incluem carboximetilcelulose de sódio, pectina, adragante, Veegum, acácia, carbometilcelulose de sódio, hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona. Os conservantes incluem glicerina, metila e propilparabeno,
30 adiconante benzóico, benzoato de sódio e álcool. Os agentes umectantes incluem monoestearato propilenoglicol, monooleato sorbitano, monolaurato de dietileno glicol e éter lauril de polioxietileno. Os solventes incluem glicerina, sorbitol,

álcool etil e xarope. Os exemplos de líquidos não-aquoso utilizados em emulsões incluem óleo mineral e óleo de algodão. Os ácidos orgânicos incluem ácido cítrico e tartárico. As fontes de dióxido de carbono incluem
5 bicarbonato de sódio e carbonato de sódio.

Deve-se entender que muitos transportadores e excipientes podem ter várias funções, mesmo dentro da mesma fórmula.

As composições farmacêuticas divulgadas aqui podem
10 ser formuladas em tabletes comprimidos, tabletes triturados, pastilhas mastigáveis, comprimidos de dissolução rápida, múltiplos tabletes comprimidos ou comprimidos de revestimento entérico, revestidos de açúcar, ou comprimidos revestidos por película. Os comprimidos revestidos entéricos são tabletes
15 comprimidos revestidos com substâncias que resistem à ação do ácido do estômago, mas dissolvem ou se desintegram no intestino, protegendo assim os ingredientes ativos do ambiente ácido do estômago. Os revestimentos entéricos incluem, entre outros, ácidos graxos, gorduras,
20 fenilsalicilato, ceras, goma laca, goma laca amonizado e ftalatos de acetato de celulose. Os tabletes revestidos por açúcar são tabletes comprimidos cercados por um revestimento de açúcar, que pode ser benéfico em encobrir os gostos ou odores desagradáveis e para proteger os tabletes da oxidação.
25 Os tabletes revestidos por película são tabletes comprimidos que são cobertos com uma fina camada ou uma película de um material solúvel em água. Os revestimentos em película incluem, entre outros, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, polietilenoglicol 4000, e
30 ftalato de acetato de celulose. O revestimento de película concede as mesmas características gerais do revestimento com açúcar. Vários tabletes comprimidos são tabletes comprimidos feitos por mais de um ciclo de compressão, incluindo tabletes

em camadas e tabletes revestidos a seco ou revestidos a compressão.

As formas de dosagem de comprimido podem ser preparadas a partir de ingredientes ativos em forma de pó, cristalinos ou granulares, isoladamente ou em combinação com um ou mais transportadores ou excipientes aqui descrito, incluindo aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberação controlada, lubrificantes, solventes e/ou corantes. Os agentes aromatizantes e edulcorantes são especialmente úteis na formação de tabletes mastigáveis e pastilhas expectorantes.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser formuladas como cápsulas moles ou duras, que podem ser feitas de gelatina, metilcelulose, amido, alginato de cálcio. A cápsula de gelatina dura, também conhecida como cápsula preenchida a seco (DFC), consiste de duas seções, uma que se desliza sobre a outra, portanto, fechando completamente o ingrediente ativo. A cápsula mole elástica (SEC) é uma casca globular e mole, tais como uma casca de gelatina, que é plastificada por adição de glicerina, sorbitol, ou um poliol similar. As cascas de gelatina mole podem conter preservativos que impedem o crescimento de microorganismos. Os preservativos apropriado são aqueles aqui descritos, incluindo metil- e propil-parabenos e ácido sórbico. As formas farmacêuticas líquidas, semi-sólidas e sólidas divulgadas aqui podem ser encapsuladas em uma cápsula. As formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas adequadas incluem soluções e suspensões de carbonato de propileno, óleos vegetais, ou triglicéridos. As cápsulas que contêm tais soluções podem ser preparadas conforme descrito na Patente U.S. . Nos. 4.328.245; 4.409.239; e 4.410.545. As cápsulas também podem ser revestidas de acordo com os conhecimentos daqueles versados na técnica a fim de modificar ou sustentar

a dissolução do ingrediente ativo.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser formuladas em formas de dosagem líquida e semi-líquida, incluindo emulsões, soluções, suspensões, elixires e xaropes.

5 Uma emulsão é um sistema bifásico, na qual um líquido é disperso na forma de pequenos glóbulos por outro líquido, que pode ser óleo em água ou água em óleo. As emulsões podem incluir líquidos não-aquosos farmacêuticamente aceitáveis ou solvente, agente emulsificante e preservativo. As suspensões
10 podem incluir um agente de suspensão farmacêuticamente aceitável e preservativo. As soluções alcoólicas aquosas podem incluir um acetal farmacêuticamente aceitável, como um acetal di(alquila inferior) de um aldeído alquila inferior (o termo "inferior" significa uma alquila que tem entre 1 e 6
15 átomos de carbono), por exemplo, acetal dietil acetaldeído; e um solvente que se mistura com água, com um ou mais grupos hidroxila, tais como propilenoglicol e etanol. Os elixires são soluções claras, adocicadas e hidroalcoólicas. Os xaropes são soluções aquosas concentradas de um açúcar, por exemplo,
20 sucrose e podem conter preservativo. Para uma forma de dosagem de líquidos, por exemplo, uma solução de polietileno glicol pode ser diluída com uma quantidade suficiente de um transportador líquido farmacêuticamente aceitável, por exemplo, água, a ser medido conveniente para a administração.

25 Outras formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas úteis incluem, entre outros, aquelas que contêm o ingrediente ativo (s) aqui divulgado, e um mono- ou poli-alquilenoglicol dialquilado, incluindo 1-2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenoglicol-350-dimetil éter,
30 polietilenoglicol-550-dimetil éter, polietilenoglicol-750-dimetil éter, onde 350, 550 e 750 se referem ao peso médio aproximado molecular do polietileno glicol. Estas formulações podem ainda incluir um ou mais antioxidantes, como

hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisolo butilado (BHA), galato de propila, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, 5 bissulfito, metabissulfito de sódio, ácido tiopropiônico e seus ésteres, e ditiocarbamatos.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas para administração oral também pode ser formuladas nas formas de lipossomas, micelas, microesferas ou nanosistemas. As formas 10 de dosagem micelares podem ser preparadas conforme descrito na Patente U.S. No. 6.350.458.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser formuladas em grânulos e pós não-efervescentes ou efervescentes a serem reconstituídas em uma forma de dosagem 15 líquida. Os excipientes e transportadores farmacêuticamente aceitáveis e excipientes utilizados em pós ou grânulos não-efervescentes podem incluir diluentes, adoçantes e agentes umectantes. Os excipientes ou transportadores farmacêuticamente aceitáveis utilizados em pós ou grânulos 20 efervescentes podem incluir ácidos orgânicos e uma fonte de dióxido de carbono.

Os agentes aromatizantes e colorantes podem ser usados em todas as formas de dosagem acima.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem 25 ser formuladas como formas de dosagem de liberação modificada ou imediata, incluindo formas de liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, direcionada e programada.

As composições farmacêuticas divulgadas aqui podem ser co-formuladas com outros ingredientes ativos, que não 30 prejudiquem a ação terapêutica desejada, ou com substâncias que complementam a ação desejada, tais como drotrecogin- α e hidrocortisona.

B. ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser administradas parenteralmente por injeção, infusão ou implantação para administração sistêmica ou local. A administração parenteral, como usada aqui, inclui
5 intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraniana, intramuscular, intrasinovial e subcutânea.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser formuladas em qualquer forma de dosagem que são
10 apropriadas para administração parenteral, incluindo soluções, suspensões, emulsões, micelas, lipossomas, microesferas, nanosistemas e formas sólidas apropriadas para soluções ou suspensões em líquido antes da injeção. Estas formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com os
15 métodos convencionais conhecidos por aqueles versados na técnica da ciência farmacêutica (ver, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*).

As composições farmacêuticas destinadas a administração parenteral pode incluir um ou mais excipientes
20 e transportadores farmacêuticamente aceitáveis, incluindo, entre outros, veículos aquosos, a água que se mistura com veículos, veículos não-aquosos, agentes antimicrobianos ou preservativos contra o crescimento de microorganismos, estabilizantes, intensificadores de solubilidade, agentes
25 isotônicos, agentes tampões, antioxidantes, anestésicos locais, agentes de suspensão e dispersantes, agentes emulsificantes ou umectantes, agentes complexantes, agentes quelantes ou sequestrantes, crioprotetores, lioprotetores, espessantes, agentes de ajustamento de pH e gases inertes.

30 Os veículos aquosos adequados incluem, entre outros, água, soro fisiológico, soro fisiológico ou solução salina tamponada com fosfato (PBS), injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de glicose isotônica,

injeção de água estéril, dextrose e injeção de Ringer com lactato. Os veículos não aquosos incluem, entre outros, óleos fixos de origem vegetal, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de algodão, azeite, óleo de amendoim, óleo de menta, óleo de
5 açafrão, óleo de sésamo, óleo de soja, óleos vegetais hidrogenados, óleo de soja hidrogenado e triglicérides de cadeia média do óleo de coco e óleo de semente de palma. Os veículos misturáveis em água incluem, entre outros, etanol, 1-3-butanodiol, polietilenoglicol líquido (por exemplo,
10 polietilenoglicol 300 e polietilenoglicol 400), propilenoglicol, glicerina, N-metila-2-pirrolidona, dimetilacetamida, e dimetilsulfóxido.

Os agentes antimicrobianos ou preservativos incluem, entre outros, fenóis, cresóis, mercúrio, álcool
15 benzílico, clorobutanol, metila e propil p-hidroxibenzatos, timerosal, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, metila e propil-parabenos, e ácido sórbico. Os agentes istônicos apropriados incluem, entre outros, cloreto de sódio, glicerina e dextrose. Os agentes tampões apropriados
20 incluem, entre outros, fosfato e citrato. Os antioxidantes apropriados são aqueles aqui descritos incluindo bissulfito e metabissulfito de sódio. Os anestésicos locais apropriados incluem, entre outros, hidrocloreto de procaína. Os agentes de dispersão e suspensão são aqueles descritos aqui,
25 incluindo carboximetilcelulose de sódio, hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona. Os agentes emulsificantes apropriados incluem aqueles descritos aqui, incluindo monolaurato de polioxietileno sorbitano, monooleato de polioxietileno sorbitano 80, e oleato de trietanolamina.
30 Os agentes quelantes ou sequestrantes apropriados incluem, entre outros, EDTA. Os agentes de ajuste de pH incluem, entre outros, hidróxido de sódio, ácido hidrocloreto, ácido nítrico e ácido láctico. Os agentes complexantes apropriados

incluem, entre outros, ciclodextrinas, incluindo a-ciclodextrina, b-ciclodextrina, hidroxipropil-b-ciclodextrina, sulfobutileter-b-ciclodextrina e sulfobutileter 7-b-ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser formuladas para administração de dosagem simples ou múltipla. As formulações de dosagem simples são embaladas em ampolas, frascos ou seringas. As formulações de dosagem parenteral múltipla devem conter um agente antimicrobiano em concentrações bacteriostáticas ou fungistáticas. Todas as formulações parenterais devem ser estéreis, como conhecido e praticado na técnica.

Em uma modalidade, as composições farmacêuticas são formuladas como soluções estéreis prontas para usar. Em outra modalidade, as composições farmacêuticas são formuladas como produtos estéreis secos solúveis, incluindo pó liofilizado e comprimidos hipodérmicos a serem reconstituídos com um veículo antes de usar. Em outra modalidade ainda, as composições farmacêuticas são formuladas como suspensões estéreis prontas para uso. Em outra modalidade ainda, as composições farmacêuticas são formuladas como produtos insolúveis secos estéreis a serem reconstituídos por um veículo antes de usar. Em outra modalidade ainda, as composições farmacêuticas são formuladas como emulsões estéreis prontas para uso.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser formuladas como formas de dosagem de liberação modificada ou imediata, incluindo formas de liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, direcionada e programada.

As composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensão, sólidas, semi-sólidas ou líquidas tixotrópicas para administração como um depósito implantado.

Em uma modalidade, as composições farmacêuticas aqui divulgadas são dispersas em uma matriz interna sólida, que é envolta por uma membrana polimérica externa que é insolúvel em fluidos corporais, mas que permite que o ingrediente ativo
5 nas composições farmacêuticas seja difundido.

As matrizes interiores apropriadas incluem polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polivinilcloreto plastificado ou não-plastificado, nylon plastificado, polietilenotereftalato plastificado, borracha natural,
10 poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno e acetato de vinila, borrachas de silicone, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicone, polímeros hidrofílicos, como hidrogéis de ésteres de ácido acrílico e metacrílico, colágeno, polivinilálcool
15 reticulado e acetato de polivinila hidrolisado parcialmente reticulado.

As membranas poliméricas externas apropriadas incluem polietileno, polipropileno, copolímeros de propileno/etileno, copolímeros de acrilato de etila/etileno,
20 copolímeros de acetato de vinila/etileno, borrachas de silicone, siloxanos polidimetila, borracha neopreno, polietileno clorinado, policloreto de vinila, copolímeros de cloreto de vinila com acetato de vinila, cloreto de vinilidena, etileno e propileno, tereftalato polietileno
25 ionômero, borrachas de epicloridrina de butila, copolímero de etileno/álcool vinila, terpolímero de álcool vinílico/acetato de vinila/etileno, e o copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. ADMINISTRAÇÃO TÓPICA

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem
30 ser administradas topicamente na pele, orifícios ou mucosas. A administração tópica, como utilizado aqui, inclui administração (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal,

vaginal, ureteral, respiratória e retal.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser formuladas em qualquer forma de dosagem que sejam apropriadas para administração tópica para efeito local ou sistêmico, incluindo emulsões, soluções, suspensões, cremes, 5 géis, hidrogéis, pomadas, pós, curativos, elixires, loções, suspensões, tinturas, pastas, espumas, películas, aerossóis, irrigações, sprays, supositórios, ataduras, adesivos dérmicos. A formulação tópica das composições farmacêuticas aqui divulgadas também pode compreender lipossomas, micelas, 10 microesferas, nanosistemas e suas misturas.

Os excipientes e transportadores farmacêuticamente aceitáveis apropriados para uso nas formulações tópicas aqui divulgadas incluem, entre outros, veículos aquosos, a água 15 que se mistura com veículos, veículos não-aquosos, agentes antimicrobianos ou preservativos contra o crescimento de microorganismos, estabilizantes, intensificadores de solubilidade, agentes isotônicos, agentes tampões, antioxidantes, anestésicos locais, agentes de suspensão e 20 dispersantes, agentes emulsificantes ou umectantes, agentes complexantes, agentes quelantes ou sequestrantes, crioprotetores, lioprotetores, espessantes, agentes de ajustamento de pH e gases inertes.

As composições farmacêuticas também podem ser 25 administradas topicamente pela eletroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese e microagulha ou injeção sem agulha, tais como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), e BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem 30 ser formuladas nas formas de pomadas, cremes e géis. Os veículos de pomadas adequados incluem veículos oleaginosos ou hidrocarbonetos, incluindo, banha, banha benzoinato, azeite, óleo de algodão, e outros óleos, vaselina branca, veículos de

absorção ou emulsificantes, como o petrolato hidrofílico, sulfato hidroxiestearina e lanolina de anidro; veículos com água removível, tais como pomada hidrofílica; veículos de pomada solúveis em água, incluindo polietileno glicóis de
5 vários pesos moleculares, de veículos de emulsão, ou emulsões água em óleo (W/O) ou emulsões de óleo em água (O/W), incluindo álcool cetílico, monoestearato de glicerila, lanolina, e ácido esteárico (ver, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*). Esses veículos são emolientes,
10 mas, em geral, exigem adição de antioxidantes e preservativos.

A base de creme adequada pode ser de óleo em água ou água em óleo. Os veículos de creme podem ser laváveis com água e contém uma fase oleosa, um emulsificante e uma fase
15 aquosa. A fase oleosa também é chamada de "fase interna", que geralmente é composta de petrolato e um álcool gordo, como o álcool cetílico ou estearílico. A fase aquosa, normalmente, embora não necessariamente, excede a fase oleosa em volume e, geralmente, contém um umectante. O emulsificante em uma
20 formulação em creme pode ser surfactante não-iônico, aniônico, catiônico ou anfóterico.

Os géis são sistemas do tipo suspensão semi-sólidos. Os géis de fase única contém macromoléculas orgânicas distribuídas uniformemente através do veículo
25 líquido. Os agentes gelificantes adequados incluem polímeros de ácido acrílico reticulado, como carbômeros, carboxipolialquilenos, Carbopol[®], polímeros hidrofílicos, como os óxidos de polietileno, copolímeros polioxietileno-polioxipropileno e polivinilálcool; polímeros celulósicos,
30 tal como hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, ftalato hidroxipropilmetilcelulose e metilcelulose; gomas, como tragacanto e goma xantana, alginato de sódio e gelatina. A

fim de preparar um gel uniforme, os agentes dispersantes, como o álcool ou glicerina podem ser adicionados, ou os agentes de gelificação podem ser dispersos por trituração, mistura mecânica, e/ou agitação.

5 As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser administradas de forma retal, uretral, vaginal ou perivaginal sob a forma de supositórios, supositório vaginal, cataplasma, pastas, pós, molhos, cremes, emplastros, contraceptivos, pomadas, soluções, emulsões, suspensões,
10 compressas, géis, espumas, aerossóis, ou enemas. As formas de dosagem podem ser fabricadas utilizando processos convencionais conforme descrito em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra).

 Os supositórios retais, uretrais e vaginais são
15 corpos sólidos para inserção em orifícios do corpo, que são solidificados as temperaturas normais, mas derretem ou amolecem a temperatura do corpo para liberar o ingrediente ativo (s) dentro dos orifícios. Os transportadores farmacêuticamente aceitáveis utilizados em supositórios
20 vaginais incluem bases ou veículos, tais como agentes de endurecimento, que produzem um ponto de fusão próximo da temperatura corporal, quando formulados com as composições farmacêuticas aqui divulgadas; e antioxidantes como aqui descritos, inclusive e bissulfito e metabissulfito de sódio.
25 Os veículos adequados incluem, entre outros, manteiga de cacau (óleo de teobroma, gelatina glicerina, carbowax (polioxietileno glicol), espermacete, parafina, cera branca e amarela, e misturas adequadas de mono-, di- e triglicerídeos de ácidos graxos, hidrogéis, como o álcool polivinílico,
30 metacrilato de hidroxietila, ácido poliacrílico; gelatina glicerina. Podem ser usadas combinações de vários veículos. Os supositórios retais e vaginais podem ser preparados por método de compressão ou moldagem. O peso normal de um

supositório retal e vaginal é de cerca de 2 a cerca de 3 g.

As composições farmacêuticas divulgadas aqui podem ser administradas oftalmologicamente nas formas de soluções, suspensões, pomadas, emulsões, soluções de formação de gel, pós para soluções, géis, insertores oculares e implantes.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser administradas de forma intranasal ou por inalação até o trato respiratório. As composições farmacêuticas podem ser formuladas sob a forma de um aerossol ou solução para a entrega através de um recipiente pressurizado, bomba, pulverizador, atomizador, como um atomizador usando eletrohidrodinâmica para produzir uma névoa fina, ou nebulizador, isoladamente ou em combinação com um propelente adequado, como a 1-1-1-2-tetrafluoroetano ou 1-1-1-2-3-3-3-heptafluoropropano. As composições farmacêuticas também podem ser formuladas como pó seco para insuflação, isoladamente ou em combinação com um transportador inerte como lactose ou fosfolipídios e drops nasal. Para uso intranasal, pós podem compreender um agente bioadesivo, incluindo quitosano ou ciclodextrina.

As soluções ou suspensões para uso em um recipiente pressurizado, bomba, pulverizador, vaporizador ou nebulizador podem ser formuladas para conter etanol, etanol aquoso, ou um agente alternativo adequado para a dispersão, solubilização, ou liberação prolongada do ingrediente ativo aqui divulgado, um propelente como solvente, e/ou um surfactante, como trioleato sorbitano, ácido oléico ou ácido oligolático.

As composições farmacêuticas divulgadas aqui podem ser micronizadas a um tamanho adequado para a entrega por inalação, como cerca de 50 micrômetros ou menos, ou cerca de 10 micrômetros ou menos. Partículas de tais tamanhos podem ser preparadas usando um método conhecido por aqueles versados na técnica, como a moagem espiral a jato, moagem a

jato de leite fluido, processamento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneização de alta pressão, ou atomização.

Cápsulas, bolhas e cartelas para uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas para conter uma mistura de pó de composições farmacêuticas aqui divulgadas; uma base adequada de pó, como a lactose ou amido, e um modificador de desempenho, tais como l-leucina, manitol ou estereato de magnésio. A lactose pode ser anidro ou na forma de monohidrato. Outros excipientes ou transportadores apropriados incluem dextran, glucose, maltose, sorbitol, xilitol, fructose, sucrose e trehalose. As composições farmacêuticas aqui divulgadas para administração intranasal/inalada podem compreender ainda um aromatizante apropriado, tais como mentol e levomentol ou adoçantes, tais como sacarina ou sódio sacarina.

As composições farmacêuticas aqui divulgadas para administração tópica podem ser formuladas para liberação imediata ou modificada, incluindo liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, direcionada e programada.

D. LIBERAÇÃO MODIFICADA

As composições farmacêuticas reveladas aqui podem ser formuladas como uma forma de dosagem de liberação modificada. Como usado aqui, o termo "liberação modificada" se refere a uma forma de dosagem em que a taxa ou o lugar da liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s) são diferentes daqueles de uma forma de dosagem imediata quando administrado pela mesma rota. As formas de dosagem de liberação modificada incluem liberação retardada, estendida, prolongada, sustentada, pulsátil, controlada, acelerada e rápida, orientada, programada e formas de dosagem de retenção gástrica. As composições farmacêuticas em formas de dosagem de liberação modificada podem ser preparadas usando uma

variedade de dispositivos e métodos de liberação modificada conhecidos daqueles versados na técnica, incluindo, mas não se limitando a, dispositivos de liberação controlada de matriz, dispositivos de liberação controlada osmótica, 5 dispositivos de liberação controlada multiparticulados, resinas da troca iônica, revestimentos entéricos, revestimentos multicamadas, microesferas, lipossomas e combinações dos mesmos. A taxa de liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s) pode igualmente ser modificada 10 variando os tamanhos de partícula e o polimorfismo do(s) ingrediente(s) ativo(s).

Exemplos de liberação modificada incluem, mas não são limitados a, aqueles descritos nas patentes US 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 15 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358 e 20 6.699.500.

1. DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MATRIZ

As composições farmacêuticas reveladas aqui em uma forma de dosagem de liberação modificada podem ser fabricadas usando um dispositivo de liberação controlada de matriz 25 conhecido daqueles versados na técnica (ver, Takada et al. in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley 1999).

Em uma modalidade, as composições farmacêuticas reveladas aqui em uma forma de dosagem de liberação 30 modificada são formuladas usando um dispositivo de matriz erodível, que são polímeros incháveis, erodíveis ou solúveis em água, incluindo polímeros sintéticos e polímeros de ocorrência natural e derivados, tais como polissacarídeos e

proteínas.

Os materiais úteis na formação de uma matriz erodível incluem, mas não são limitados a, quitina, quitosana, dextrano e pululano; goma ágar, goma arábica, goma karaya, goma de alfarroba, goma de tragacanto, carragenas, goma ghatti, goma guar, goma de xantano e escleroglucano; amidos, tais como dextrina e maltodextrina; colóides hidrofílicos, tais como pectina; fosfatídeos, tais como lecitina; alginatos; propileno glicol alginato; gelatina; colágeno; e celuloses, tais como a etil celulose (EC), metiletil celulose (MEC), carboximetil celulose (CMC), CMEC, hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), acetato de celulose (CA), propionato de celulose (PC), butirato de celulose (CB), butirato de acetato celulose (CAB), CAP, o CAT, hidroxipropil metil celulose (HPMC), HPMCP, HPMCAS, trimetilato de acetato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAT) e etilhidroxi etilcelulose (EHEC); polivinil pirrolidona; álcool de polivinila; acetato de polivinila; ésteres de ácido graxo de glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico ou ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm América, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); polilactídeos; copolímeros de ácido L-glutâmico e etil-L-glutamato; copolímeros ácido láctico-ácido glicólico degradáveis; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; e outros derivados de ácidos acrílicos, tais como homopolímeros e copolímeros do butilmetacrilato, metilmetacrilato, etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato e cloreto de (trimetilaminoetil)metacrilato.

Em modalidades adicionais, as composições farmacêuticas são formuladas com um dispositivo de matriz não erodível. O(s) ingrediente(s) ativo(s) é dissolvido ou

dispersado em uma matriz inerte e é liberado primeiramente pela difusão através da matriz inerte uma vez administrado. Os materiais apropriados para o uso como um dispositivo de matriz não erodível incluem, mas não são limitados a, plásticos insolúveis, tais como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloreto de polivinila, copolímeros metil acrilato-metil metacrilato, copolímeros etileno-vinilacetato, copolímeros etileno/propileno, copolímeros etileno/etil acrilato, copolímeros vinilcloreto com acetato de vinila, cloreto de vinilideno, etileno e propileno, tereftalato de polietileno ionômero, borracha butílica, borrachas de epicloridrina, copolímero etileno/álcool de vinila, terpolímero etileno/acetato de vinila/álcool de vinila e copolímero etileno/ viniloxietanol, cloreto de polivinila, náilon plastificado, polietilenotereftalato plastificado, borracha natural, borrachas de silicone, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicone; polímeros hidrofílicos, tais como etil celulose, acetato de celulose, crospovidona e acetato de polivinila parcialmente hidrolisado reticulado; e compostos graxos, tais como cera de carnaúba, cera microcristalina e triglicerídeos.

Em um sistema de liberação controlada de matriz, a cinética desejada da liberação pode ser controlada, por exemplo, através do tipo do polímero empregado, da viscosidade do polímero, das dimensões das partículas do polímero e/ou dos ingredientes ativos, da relação dos ingredientes ativos contra o polímero e outros excipientes ou portadores nas composições.

As composições farmacêuticas reveladas aqui em uma forma de dosagem de liberação modificada podem ser preparadas por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica

incluindo compressão direta, granulação seca ou úmida seguida por compressão, granulação em derretimento seguida por compressão.

2. DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA OSMÓTICA

5 As composições farmacêuticas reveladas aqui em uma forma de dosagem de liberação modificada podem ser fabricadas usando um dispositivo de liberação controlada osmótica, incluindo sistema de uma câmara, sistema de duas câmaras, tecnologia de membrana assimétrica (AMT) e sistema de núcleo
10 de extrusão (ECS). Geralmente, tais dispositivos têm pelo menos dois componentes: (a) o núcleo que contem o(s) ingrediente(s) ativo(s) e (b) uma membrana semipermeável com pelo menos uma abertura de liberação que envolve o núcleo. A membrana semipermeável controla o influxo da água para o
15 núcleo de um ambiente aquoso de uso de modo que cause a liberação da droga pela extrusão através das aberturas de liberação.

 Além dos ingredientes ativos, o núcleo do dispositivo osmótico inclui opcionalmente um agente osmótico,
20 que cria uma força motriz para transporte de água do ambiente de uso para o núcleo do dispositivo. Uma classe de agentes osmóticos são polímeros hidrofílicos incháveis em água que são denominados igualmente como "osmopolímeros" e "hidrogéis," incluindo, mas não limitados a, polímeros de
25 vinila e acrílicos hidrofílicos, polissacarídeos tais como alginato de cálcio, óxido de polietileno (PEO), polietileno glicol (PEG), polipropileno glicol (PPG), poli(2-hidroxietil metacrilato), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, álcool de
30 polivinila (PVA), copolímeros PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP com monômeros hidrofóbicos tais como metil metacrilato e acetato de vinila, poliuretanos hidrofílicos que contêm grandes blocos PEO, croscarmelose de sódio, carragena,

hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metil celulose (HPMC), carboximetil celulose (CMC) e carboxietil celulose (CEC), alginato de sódio, polycarbofil, gelatina, goma xantana e glicolato de amido de
5 sódio.

A outra classe de agentes osmóticos são os osmógenos, que são capazes de embeber água para efetuar um gradiente de pressão osmótica através da barreira do revestimento circunvizinho. Os osmógenos apropriados incluem,
10 mas não são limitados a, sais inorgânicos, tais como sulfato de magnésio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, cloreto de sódio, cloreto de lítio, sulfato de potássio, fosfatos de potássio, carbonato de sódio, sulfito de sódio, sulfato de lítio, cloreto de potássio e sulfato de sódio; açúcares, tais
15 como glicose, frutose, glicose, inositol, lactose, maltose, manitol, rafinose, sorbitol, sacarina, trealose, e xilitol; ácidos orgânicos, tais como ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido fumarico, ácido cítrico, ácido maléico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutâmico,
20 ácido p-tolunosulfônico, ácido succínico e ácido tartárico; uréia; e misturas dos mesmos.

Os agentes osmóticos de taxas diferentes de dissolução podem ser empregados para influenciar o quão rápido os ingredientes ativos são entregues a partir da forma
25 de dosagem. Por exemplo, açúcares amorfos, como Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) podem ser usados para proporcionar entrega mais rápida durante os primeiros pares de horas para produzir prontamente o efeito terapêutico desejado, e gradualmente e continuamente liberar a quantidade restante
30 para manter o nível desejado de efeito terapêutico ou profilático durante um período prolongado de tempo. Neste caso, o ingrediente ativo é liberado em uma taxa tal que substitua a quantidade do ingrediente ativo metabolizado e

excretado.

O núcleo pode igualmente incluir uma grande variedade de outros excipientes e veículos como descritos aqui para realçar o desempenho da forma de dosagem ou para
5 promover a estabilidade ou o processamento.

Os materiais úteis em formar a membrana semipermeável incluem várias classes de acrílicos, vinis, éteres, poliamidas, poliésteres, e derivados celulósicos que são permeáveis a água e insolúveis em água em pHs
10 fisiologicamente relevantes, ou são suscetíveis a serem tornados insolúveis em água por alteração química, tal como reticulação. Exemplos de polímeros apropriados úteis para formar o revestimento, incluem acetato de celulose (CA) plastificado, não plastificado e reforçado, diacetato de
15 celulose, triacetato de celulose, propionato de CA, nitrato de celulose, celulose acetato butirato (CAB), etil carbamato de CA, CAP, metil carbamato de CA, succinato de CA, trimelitato de acetato de celulose (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etil carbonato de CA, cloroacetato de CA, etil oxalato
20 de CA, metil sulfonato de CA, butil sulfonato de CA, p-tolueno sulfonato de CA, acetato de ágar, triacetato de amilose, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, acetato de dimetil de acetaldeído, triacetato de goma de locust bean, etileno-vinilacetato hidroxilado, copolímeros
25 EC, PEG, PPG, PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos poli(acrílicos) e ésteres e ácidos poli(metacrílicos) e ésteres e copolímeros dos mesmos, amido, dextrano, dextrina, quitosana, colágeno, gelatina, polialquenos, poliésteres, polisulfonas, polietersulfonas,
30 poliestirenos, haletos de polivinila, ésteres e éteres de polivinila, ceras naturais, e ceras sintéticas.

A membrana semipermeável pode igualmente ser uma membrana microporosa hidrofóbica, onde os poros são enchidos

et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27).

Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas aqui são formuladas como forma de dosagem de liberação controlada AMT que compreende uma membrana osmótica assimétrica que reveste um núcleo que compreende os ingredientes ativos e outros excipientes ou portadores farmacêuticamente aceitáveis. Ver US 5.612.059 e WO 2002/17918. As formas de dosagem de liberação controlada AMT podem ser preparadas de acordo com métodos e técnicas, incluindo compressão direta, granulação seca, granulação úmida e um método de revestimento por imersão.

Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas aqui são formuladas como forma de dosagem de liberação controlada ESC que compreende uma membrana osmótica que reveste um núcleo que compreende os ingredientes ativos, uma hidroxietil celulose e outros excipientes ou portadores farmacêuticamente aceitáveis.

3. DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA MULTIPARTICULADOS

As composições farmacêuticas fornecidas aqui em uma forma de dosagem de liberação modificada podem ser fabricadas como um dispositivo de liberação controlada multiparticulado, que compreende uma multiplicidade de partículas, grânulos ou pelotas, variando de aproximadamente 10µm a aproximadamente 3mm, aproximadamente 50µm a aproximadamente 2,5mm, ou de aproximadamente 100µm a aproximadamente 1mm de diâmetro. Tais multiparticulados podem ser feitos pelos processos conhecidos daqueles versados na técnica, incluindo granulação seca e úmida, extrusão/esferoidização, compactação em rolo, coagulação em derretimento e revestindo por spray núcleos de semente. Veja, por exemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; and *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Outros excipientes como descritos aqui podem ser misturados com as composições farmacêuticas para ajudar a processar e formar os multiparticulados. As partículas resultantes podem elas mesmas constituir o dispositivo multiparticulado ou podem ser revestidas por vários materiais formadores de filme, tais como polímeros entéricos, polímeros incháveis em água e solúveis em água. Os multiparticulados podem ainda ser processados como uma cápsula ou um comprimido.

4. ENTREGA ALVO

As composições farmacêuticas reveladas aqui podem igualmente ser formuladas para ser dirigidas a um tecido particular, receptor, ou a outra área do corpo do sujeito a ser tratado, incluindo sistemas de entrega a base de lipossoma, eritrócito liberado e anticorpo. Os exemplos incluem, mas não são limitados a, US 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542 e 5.709.874.

MÉTODOS DE USO

São apresentados métodos para tratar, prevenir ou melhorar um ou mais sintomas de uma desordem mediada por endotelina, compreendendo administrar a um sujeito tendo ou suspeito de ter tal desordem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo.

As desordens mediadas por endotelina incluem, mas não se limitam a, hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória, doença oftalmológica, doença gastroentérica, falência renal, choque de endotoxina,

substancialmente com um gás e não molhados pelo meio aquoso, mas são permeáveis a vapor de água, como divulgado em US 5.798.119. Tal membrana hidrofóbica, mas permeável a vapor d'água é tipicamente composta de polímeros hidrofóbicos tais

5 como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoretileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haletos de polivinila, fluoreto de polivinilideno, ésteres e éteres de polivinila, ceras naturais, e ceras sintéticas.

10 As aberturas de entrega na membrana semipermeável podem ser formadas pós revestimento por perfuração mecânica ou a laser. As aberturas de entrega podem igualmente ser formadas in situ pela erosão de um tampão de material solúvel em água ou pela ruptura de uma parcela mais fina da membrana

15 sobre um recorte no núcleo. Além disso, as aberturas de entrega podem ser formadas durante o processo de revestimento, como no caso de revestimentos de membrana assimétrica do tipo divulgado em US 5.612.059 e 5.698.220.

A quantidade total dos ingredientes ativos

20 liberados e a taxa de liberação podem substancialmente ser moduladas através da espessura e da porosidade da membrana semipermeável, da composição do núcleo e do número, tamanho e posição das aberturas de entrega.

As composições farmacêuticas em uma forma de

25 dosagem de liberação controlada osmótica podem compreender ainda excipientes ou portadores adicionais como descritos aqui para promover o desempenho ou o processamento da formulação.

As formas de dosagem de liberação controlada

30 osmótica podem ser preparadas de acordo com métodos e técnicas conhecidos daqueles versados na técnica (ver, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*; *Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21*; *Verma*

desordem menstrual, condição obstétrica, ferimento, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina. Desordens mediadas por endotelina também incluem desordens que resultam de terapia com agentes tais como eritropoietina e imunossupressores que elevam os níveis de endotelina.

Também são revelados métodos de tratar, prevenir ou melhorar um ou mais sintomas de uma doença associada a um ou mais receptores de endotelina, incluindo ET_A e ET_B , administrando a um sujeito tendo ou suspeito de ter tal desordem, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo.

Ainda são revelados métodos de tratar, prevenir ou melhorar um ou mais sintomas de uma desordem responsiva à modulação de um ou mais receptores de endotelina, incluindo ET_A e ET_B , compreendendo administrar a um sujeito tendo ou suspeito de ter tal doença, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo.

Ainda são revelados métodos de modular a atividade de um ou mais receptores de endotelina, incluindo ET_A e ET_B , compreendendo contactar o receptor com um ou mais dos compostos como revelados aqui ou um sal, solvato e pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, o(s)

receptor(es) é/são expressado(s) por uma célula.

Revelados aqui estão métodos para tratar um
sujeito, incluindo um humano, tendo ou suspeito de ter uma
desordem envolvendo, mas não limitada a, hipertensão, doença
5 cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar,
hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por
eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória,
doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência
renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição
10 obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa,
osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do
climatério, desordem associada à redução da função ovariana
nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do
trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido
15 nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial
pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque
hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor
e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou
prevenida administrando um modulador de receptor de
20 endotelina ou para prevenir tal desordem em um sujeito com
tendência a desordem, compreendendo administrar ao sujeito
uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como
revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga
farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 Revelados aqui estão métodos para tratar um
sujeito, incluindo um humano, tendo ou suspeito de ter uma
desordem envolvendo, mas não limitada a, hipertensão, doença
cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar,
hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por
30 eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória,
doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência
renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição
obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa,

osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina ou para prevenir tal desordem em um sujeito com tendência a desordem, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo, de modo a efetuar variação entre indivíduos diminuída nos níveis de plasma do composto ou um metabólito do mesmo durante o tratamento da doença em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Em certas modalidades, a variação entre indivíduos nos níveis de plasma dos compostos revelados aqui, ou metabólitos dos mesmos, é diminuída em mais de cerca de 5%, mais de cerca de 10%, mais de cerca de 20%, mais de cerca de 30%, mais de cerca de 40% ou mais de cerca de 50% em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Revelados aqui estão métodos para tratar um sujeito, incluindo um humano, tendo ou suspeito de ter uma desordem envolvendo, mas não limitada a, hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória,

doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina ou para prevenir tal desordem em um sujeito com tendência a desordem, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo, de modo a efetuar elevados níveis médios no plasma do composto ou reduzidos níveis médios no plasma de pelo menos um metabólito do composto por unidade de dosagem em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Em certas modalidades, os níveis médios no plasma do composto revelado aqui são elevados em mais de cerca de 5%, mais de cerca de 10%, mais de cerca de 20%, mais de cerca de 30%, mais de cerca de 40% ou mais de cerca de 50% em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Em certas modalidades, os níveis médios no plasma de um metabólito do composto revelado aqui são elevados em mais de cerca de 5%, mais de cerca de 10%, mais de cerca de 20%, mais de cerca de 30%, mais de cerca de 40% ou mais de cerca de 50% em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Os níveis no plasma do composto revelado aqui, ou metabólitos do mesmo, podem ser medidos usando os métodos descritos por Li et al. (Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19, 1943-1950).

5 Revelados aqui estão métodos para tratar um
sujeito, incluindo um humano, tendo ou suspeito de ter uma
desordem envolvendo, mas não limitada a, hipertensão, doença
cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar,
hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por
10 eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória,
doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência
renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição
obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa,
osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do
15 climatério, desordem associada à redução da função ovariana
nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do
trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido
nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial
pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque
20 hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor
e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou
prevenida administrando um modulador de receptor de
endotelina ou para prevenir tal desordem em um sujeito com
tendência a desordem, compreendendo administrar ao sujeito
25 uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como
revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga
farmaceuticamente aceitável do mesmo, de modo a efetuar uma
inibição diminuída de, e/ou metabolismo por, pelo menos um
citocromo P₄₅₀ ou isoforma monoamina oxidase no sujeito
30 durante o tratamento da doença em comparação com o composto
correspondente não isotopicamente enriquecido.

Exemplos de isoformas de citocromo P₄₅₀ em um
sujeito mamífero incluem, mas não se limitam a, CYP1A1;

CYP1A2; CYP1B1; CYP2A6; CYP2A13; CYP2B6; CYP2C8; CYP2C9; CYP2C18; CYP2C19; CYP2D6; CYP2E1; CYP2G1; CYP2J2; CYP2R1; CYP2S1; CYP3A4; CYP3A5; CYP3A5P1; CYP3A5P2; CYP3A7; CYP4A11; CYP4B1; CYP4F2; CYP4F3; CYP4F8; CYP4F11; CYP4F12; CYP4X1; 5 CYP4Z1; CYP5A1; CYP7A1; CYP7B1; CYP8A1; CYP8B1; CYP11A1; CYP11B1; CYP11B2; CYP17; CYP19; CYP21; CYP24; CYP26A1; CYP26B1; CYP27A1; CYP27B1; CYP39; CYP46 e CYP51.

Exemplos de isoformas monoamina oxidase em um sujeito mamífero incluem, mas não se limitam a, MAO_A e MAO_B.

10 Em certas modalidades, a diminuição na inibição do citocromo P₄₅₀ ou a isoforma monoamina oxidase por um composto como revelado neste é maior do que cerca de 5%, maior do que cerca de 10%, maior do que cerca de 20%, maior do que cerca de 30%, maior do que cerca de 40%, ou maior do que cerca de 15 50% em comparação com o composto não isotopicamente enriquecido.

A inibição da isoforma do citocromo P₄₅₀ é medida pelo método de Ko et al. (British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49, 343-351). A inibição da isoforma MAO_A 20 é medida pelo método de Weyler et al. (J. Biol Chem. 1985, 260, 13199-13207). A inibição da isoforma MAO_B é medida pelo método de Uebelhack et al. (Pharmacopsychiatry, 1998, 31, 187-192).

Revelados aqui estão os métodos para tratar um 25 sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeitado de ter uma doença envolvendo, mas não limitada a, hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória, 30 doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do

climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina ou para prevenir tal desordem em um sujeito com
5 tendência a desordem, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo; de modo a efetuar um metabolismo diminuído via pelo menos uma isoforma do
10 citocromo P₄₅₀ polimorficamente expressada no sujeito durante o tratamento da doença em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Exemplos de isoformas de citocromo P₄₅₀ expressadas polimorficamente em um sujeito mamífero incluem, mas não são
20 limitadas a, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

Em determinadas modalidades, a diminuição no metabolismo do composto como revelado neste por pelo menos uma isoforma do citocromo P₄₅₀ expressada polimorficamente é maior do que aproximadamente 5%, maior do que aproximadamente
25 10%, maior do que aproximadamente 20%, maior do que aproximadamente 30%, maior do que aproximadamente 40%, ou maior do que aproximadamente 50% em comparação com o composto enriquecido não isotopicamente correspondente.

As atividades metabólicas das isoformas do
30 citocromo P₄₅₀ são medidas pelo método descrito no Exemplo 7. As atividades metabólicas das isoformas monoamina oxidase são medidas pelos métodos descritos nos Exemplos 8, 9 e 11.

Revelados aqui estão os métodos para tratar um

sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeitado de ter uma doença envolvendo, mas não limitada a, hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória, doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina ou para prevenir tal desordem em um sujeito com tendência a desordem, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo; de modo a afetar pelo menos um ponto terminal de controle de desordem e/ou erradicação de desordem aperfeiçoado estatisticamente de modo significativo em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Exemplos de pontos terminais de controle de desordem e/ou erradicação de desordem aperfeiçoados estatisticamente de modo significativo incluem, mas não são limitados a, diminuição estatisticamente significativa na pressão sanguínea média, diminuição na pressão sanguínea diastólica média, diminuição na pressão sanguínea sistólica média, diminuição na pressão arterial pulmonar, elevada taxa

de sobrevivência e um aumento no índice terapêutico com respeito a hepatotoxicidade.

Revelados aqui estão os métodos para tratar um sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeitado de ter

5 uma doença envolvendo, mas não limitada a, hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória, doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência

10 renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do

15 trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou

20 prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina ou para prevenir tal desordem em um sujeito com tendência a desordem, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga

25 farmacêuticamente aceitável do mesmo; de modo a efetuar um efeito clínico aperfeiçoado em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido. Exemplos de efeitos clínicos aperfeiçoados incluem, mas não se limitam a, manutenção de benefício clínico, diminuição estatisticamente

30 significativa na pressão sanguínea média, diminuição na pressão sanguínea diastólica média, diminuição na pressão sanguínea sistólica média, diminuição na pressão arterial pulmonar, elevada taxa de sobrevivência e um aumento no

índice terapêutico com respeito a hepatotoxicidade.

Revelados aqui estão os métodos para tratar um
sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeitado de ter
uma doença envolvendo, mas não limitada a, hipertensão,
5 doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar,
hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por
eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória,
doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência
renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição
10 obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa,
osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do
climatério, desordem associada à redução da função ovariana
nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do
trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido
15 nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial
pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque
hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor
e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou
prevenida administrando um modulador de receptor de
20 endotelina ou para prevenir tal desordem em um sujeito com
tendência a desordem, compreendendo administrar ao sujeito
uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como
revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga
farmaceuticamente aceitável do mesmo; de modo a efetuar a
25 prevenção de recorrência de parâmetros cardíacos anormais
como o benefício clínico primário que inclui ausência de
anormalidade estatisticamente significativa na pressão
sanguínea média, pressão sanguínea diastólica média, pressão
sanguínea sistólica e pressão arterial pulmonar, e manutenção
30 de elevada taxa de sobrevivência e/ou manutenção de ausência
de hepatotoxicidade em comparação com o composto
correspondente não isotopicamente enriquecido.

Revelados aqui estão métodos para tratar um

sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeitado de ter uma doença envolvendo, mas não limitada a, hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória, doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstricção renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina ou para prevenir tal desordem em um sujeito com tendência a desordem, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como revelado aqui ou um sal, solvato e pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo; de modo a permitir o tratamento de, mas não limitado a, hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória, doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido

nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstrição renal mediada por imunossupressor e/ou qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou
5 prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina enquanto reduzindo ou eliminando mudanças deletérias em quaisquer pontos terminais de função hepatobiliar diagnóstica em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

10 Exemplos de pontos terminais de função hepatobiliar diagnóstica incluem, mas não se limitam a, alanina aminotransferase ("ALT"), transaminase glutâmica-pirúvica de soro ("SGPT"), aspartato aminotransferase ("AST" ou "SGOT"), razões ALT/AST, aldolase de soro, fosfatase alcalina ("ALP"),
15 níveis de amônia, bilirrubina, transpeptidase gama-glutamil ("GGTP", "g-GTP" ou "GGT"), leucina aminopeptidase ("LAP"), biópsia de fígado, ultra-sonografia de fígado, escan nuclear de fígado, 5'-nucleotidase e proteína no sangue. Os pontos terminais hepatobiliares são comparados com os níveis normais
20 declarados conforme dados em "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4th Edition, Mosby, 1999. Estes ensaios são conduzidos por laboratórios acreditados de acordo com o protocolo padrão.

Dependendo da desordem a ser tratada e da condição
25 do sujeito, o composto como revelado aqui pode ser administrado por rota de administração oral, parenteral (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção ou infusão intracisternal, injeção subcutânea ou implante), inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual ou
30 tópica (por exemplo, transdérmica ou local) e pode ser formulado, sozinho ou junto, na unidade de dosagem apropriada com portadores, adjuvantes e veículos apropriados farmacologicamente aceitáveis apropriados para cada rota de

administração.

A dose pode ser sob a forma de uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses que são administradas em intervalos apropriados por dia. A dose ou subdoses podem ser
5 administradas sob a forma de unidades de dosagem que contêm de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 miligramas, de 0,1 aproximadamente a aproximadamente 200 miligramas ou de 0,5 aproximadamente a aproximadamente 100 miligramas de ingredientes ativos por unidade de dosagem, e se a condição
10 do paciente exigir, a dose pode, por meio alternativo, ser administrada como uma infusão contínua.

Em certas modalidades um nível de dosagem apropriado é de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg por kg de peso corporal do paciente por dia (mg/kg por dia), cerca de
15 0,01 a cerca de 50 mg/kg por dia, cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg por dia ou cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg por dia que pode ser administrado em doses simples ou múltiplas. Um nível de dosagem adequado pode ser de cerca de 0,01 a 25 mg/kg por dia, cerca de 0,05 a 10 mg/kg por dia ou cerca de
20 0,1 a 5 mg/kg por dia. Dentro desta faixa a dosagem pode ser de 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5 ou 0,5 a 5,0 mg/kg por dia.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

Os compostos revelados aqui podem igualmente ser combinados ou usados em combinação com outros agentes úteis
25 no tratamento, na prevenção ou na melhora de um ou mais sintomas de desordens para as quais o composto revelado aqui são úteis incluindo, mas não se limitando a, hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada por
30 eritropoietina, doença respiratória, doença inflamatória, doença oftalmológica, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque de endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa,

osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana nas mulheres de meia-idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico, vasoconstricção renal mediada por imunossupressor, qualquer desordem que possa ser diminuída, aliviada ou prevenida administrando um modulador de receptor de endotelina e/ou desordens que resultam de terapia com agentes, tais como eritropoietina e imunossupressores que elevam os níveis de endotelina.

Tais outros agentes ou drogas podem ser administrados, por uma via e em uma quantidade comumente usada para os mesmos, simultaneamente ou sequencialmente com um sal de amina revelado neste. Quando um composto como revelado neste é usado contemporaneamente com uma ou mais outras drogas, uma composição farmacêutica contendo tais outras drogas em adição ao composto revelado aqui pode ser utilizada, porém não é necessária. Consequentemente, as composições farmacêuticas reveladas aqui incluem aquelas que igualmente contêm um ou mais outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, em adição ao composto revelado aqui.

Em certas modalidades, os compostos revelados aqui podem ser combinados com um ou mais outros compostos conhecidos de modular a atividade de um ou mais receptores de endotelina, incluindo ET_A e ET_B . Exemplos não limitadores de outros antagonistas de endotelina são aqueles descritos nas patentes US 6.852.745; 6.686.382; 6.683.103; 6.432.994; 6.248.767; 5.962.490; 5.783.705; 5.594.021; 5.591.761; 5.571.821; e 5.514.691.

Em certas modalidades, os compostos revelados aqui podem ser combinados com um ou mais antagonistas de

endotelina conhecidos na técnica incluindo, mas não se
 limitando a, ciclo(D-Glu-L-Ala-allo-D-lle-L-Leu-D-Trp) (BE-
 18257B); pentapeptídeos cíclicos relativos a BE-18257B, tais
 como ciclo(D-Asp-Pro-D-Val-Leu-D-Trp) (BQ-123) (patentes US
 5 5.114.918; e EP A1 0 436 189); e outros antagonistas ET_A
 peptídicos e não peptídicos que foram identificados, por
 exemplo, nas patentes US 6.953.780; 6.946.481; 6.686.382;
 6.683.103; 6.852.745; 6.835.741; 6.673.824; 6.670.367;
 6.670.362; 6.432.994; 6.248.767; 5.962.490; 5.783.705;
 10 5.594.021; 5.591.761; 5.571.821; 5.514.691; 5.352.800;
 5.352.659; 5.334.598; 5.248.807; 5.240.910; 5.198.548;
 5.187.195; e 5.082.838.

Estes antagonistas de endotelina conhecidos também
 incluem outros pentapeptídeos cíclicos, aciltripeptídeos,
 15 análogos de hexapeptídeo, certos derivados de antraquinona,
 ácidos indanocarboxílicos, certas N-
 piriminilbenzenosulfonamidas, certas benzenosulfonamidas e
 certas naftalenosulfonamidas (Pedidos de Patente CA 2.067.288
 e 2.071.193; EP A1 0 569 193; EP A1 0 558 258; EP A1 0 436
 20 189; Patentes US 5.612.359; 5.594.021; 5.591.761; 5.571.821;
 5.514.696; 5.514.691; 5.464.853; 5.378.715; 5.270.313;
 5.208.243; WO 96/31492; WO 97/27979; WO93/08799; Nakajima et
 al., *J. Antibiot.* 1991, 44, 1348-1356; Miyata et al., *J.*
Antibiot. 1992, 45, 74-8; Ishikawa et al., *J. Med. Chem.*
 25 1992, 35, 2139-2142; Cody et al., *Med. Chem. Res.* 1993, 3,
 154-162; Miyata et al., *J. Antibiot.* 1992, 45, 1041-1046;
 Miyata et al., *J. Antibiot.* 1992, 45, 1029-1040; Fujimoto et
 al., *FEBS Lett.* 1992, 305, 41-44; Ohashi et al., *J.*
Antibiot. 45, 1684-1685; EP A1 0 496 452; Clozel et al.,
 30 *Nature* 1993, 365, 759-761; Nishikibe et al., *Life Sci.* 1993,
 52, 717-724; and Benigni et al., *Kidney Int.* 1993, 44, 440-
 444).

Antagonistas de endotelina conhecidos adicionais

incluem aqueles descritos em DE 4341663; EP 743307; EP 733626; EP 713875; EP 682016; EP 658548; EP 633259; EP 628569; EP 617001; EP 601386; EP 555537; EP 552417; EP 526708; EP 510526; EP 496452; EP 436189; GB 2295616; GB 2277446; GB 2276383; ; GB 2275926; GB 2266890; JP 8059635; JP 7330622; JP 7316188; JP 7258098; JP 7133254; JP 6256261; JP 6122625; Patentes US 6.080.774; 5.780.473; 5.543.521; 5.965.732; 5.571.821; 5.559.105; 5.541.186; 5.482.960; 5.420.123; 5.389.620; 5.292.740; WO 96/33190; WO 96/33170; WO 96/31492; WO 96/30358; WO 96/23773; WO 96/22978; WO 96/20177; WO 96/19459; WO 96/19455; WO 96/15109; WO 96/12706; WO 96/11927; WO 96/11914; WO 96/09818; WO 96/08487; WO 96/08483; WO 96/08486; WO 96/07653; WO 96/06095; WO 96/04905; WO 95/35107; WO 95/33752; WO 95/33748; WO 95/26957; WO 95/26716; WO 95/26360; WO 95/15963; WO 95/15944; WO 95/13262; WO 95/12611; WO 95/05376; WO 95/08989; WO 95/08550; WO 95/05374; WO 95/05372; WO 95/04534; WO 95/04530; WO 95/03295; WO 95/03044; WO 94/25013; WO 94/24084; WO 94/21590; WO 94/21259; WO 94/14434; WO 94/03483; WO 94/02474; WO 93/25580; WO 93/23404; WO 93/21219; WO 93/08799.

Estes antagonistas de endotelina conhecidos também incluem BQ-123 (Ihara et al., Life Sciences 1992, 50, 247-255); PD 156707 (Reynolds et al., J. Pharm. Exper. Ther. 1995, 273, 1410-1417); L-754,142 (Williams et al., J. Pharm. Exper. Ther. 1995, 275, 1518-1526); SB 209670 (Ohlstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 8052-8056); SB 217242 (Ohlstein et al., J. Pharm. Exper. Ther. 1996, 276, 609-615); A-127722 (Opigenorth et al., J. Pharm. Exper. Ther. 1996, 276, 473-481); TAK-044 (Masuda et al., J. Pharm. Exper. Ther. 1996, 279, 675-685 (1996)).

Em certas modalidades os compostos revelados aqui podem ser combinados com outros compostos que são usados no tratamento de ataque cardíaco congestivo incluindo, mas sem

se limitar a, diuréticos de alça, tais como bumetanida, furosemida e torsemida; diuréticos tiazida, tais como clortalidona, hidroclorotiazida (HCTZ), amilorida e espironolactona; nitratos de cadeia longa, tais como gliceril trinitrato, isosorbida dinitrato, isosorbida mononitrato e molsidomin pentaeritritol tetranitrato; b-bloqueadores, tais como alprenolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, timolol, sotalol, nadolol, mepindolol, carteolol, tertatolol, bopindolol, bupranolol, penbutolol, cloranolol, practolol, metoprolol, atenolol, acebutolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, epanolol, s-atenolol, nebivolol, talinolol, labetalol e carvedilol; bloqueadores do canal de cálcio, tais como amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nhisoldipina, nitrendipina, lacidipina, nilvadipina, manidipina, barnidipina, lercanidipina, cilnidipina, benidipina, mibefradil, verapamil, gallopamil, diltiazem, fendilina, bepridil, lidoflazina e perhexilina; inibidores de renina, tais como alisquiren, remiquiren; inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE), tais como alacepril, benazepril, captopril, ceranapril, delapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril e zofenopril; bloqueadores de receptor de angiotensina (ARBs), tais como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, tasosartan, telmisartan, valsartan; e antagonistas de aldosterona, tais como espironolactona e eplerenona.

Os compostos revelados aqui podem igualmente ser administrados em combinação com outras classes de compostos, incluindo, mas não limitados a, inibidores de enzima conversora de endotelina (ECE), tais como fosforamidon; antagonistas do receptor de tromboxano, tais como ifetroban; abridores do canal de potássio; inibidores de trombina, tais

como hirudina; inibidores do fator de crescimento, tais como moduladores da atividade de PDGF; antagonistas do fator de ativação de plaqueta (PAF); agentes antiplaquetas, tais como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por exemplo, abdximab, 5 eptifibatide e tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (por exemplo, clopidogrel, ticlopidine e CS-747); e aspirina; anticoagulantes, tais como warfarina; heparinas de baixo peso molecular, tais como enoxaparina; inibidores de fator VIIa e inibidores de fator Xa; inibidores de renina; inibidores de 10 endopeptidase neutra (NEP); inibidores de vasopepsidase (inibidores duplos de NEP-ACE); tais como omapatrilat e gemopatrilat; inibidores de reductase de HMG CoA, tais como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (também conhecido como itavastatina, nisvastatina ou 15 nisbastatina) e ZD-4522 (igualmente conhecido como rosuvastatina ou atavastatina ou visastatina); inibidores de sintetase de esqualeno; fibratos; sequestrantes de ácido de bilis, tais como questrana; niacina; agentes antiarteroscleróticos, tais como inibidores de ACAT; 20 inibidores de MTP; bloqueadores de canal de cálcio, tais como besilato de amlodipina; ativadores de canal de potássio; agentes alfa-adrenérgicos; agentes beta-adrenérgicos, tais como carvedilol e metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tais como clorotlazida, hidroclorotiazida, 25 flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotlazida, ácido etacrínico, tricrinafen, clortalidona, furosenilde, musolimina, bumetanida, triamterene, amilorídeo, e espironolactona; agentes trombolíticos, tais como ativador 30 de plasminogênio de tecido (tPA), tPA recombinante, estreptocinase, urocinaise, prourocinase, e complexo ativador de estreptocinase de plasminogênio anisolado (APSAC); agentes antidiabéticos, tais como biguanidas (por exemplo,

metformina), inibidores do glucosidase (por exemplo, acarbose), insulinas, meglitinidas (por exemplo, repaglinida), sulfoniluréias (por exemplo, glimepirida, gliburida e glipizida), tiozolidinedionas (por exemplo, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona), e agonistas de PPAR-gama; antagonistas do receptor do mineralocorticóide, tais como espironolactona e eplerenona; secretagogos de hormônio de crescimento; inibidores de α P2; drogas anti-inflamatórias não esteroidais (NSAIDS), tais como aspirina e ibuprofeno; inibidores de fosfodiesterase, tais como inibidores de PDE III (por exemplo, cilostazol) e inibidores de PDE V (por exemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil); inibidores de proteína tirosina quinase; antiinflamatórios; antiproliferativos, tais como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato de mofetil; agentes quimioterapêuticos; imunossupressores; agentes anticancerosos e agentes citotóxicos (por exemplo, agentes alquilantes, tais como mostardas de nitrogênio, sulfonatos de alquila, nitrosouréias, etileniminas, e triazenos); antimetabólitos, tais como antagonistas de folato, análogos de purina, e análogos de piridina; antibióticos, tais como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina e plicamicina; enzimas, tais como L-asparaginase; inibidores de transferase de proteína farnesila; agentes hormonais, tais como glucocorticóides (por exemplo, cortisona), estrogênios/antiestrogênios, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, e antagonistas de hormônio de liberação de hormônio luteinizante, e acetato de octreotídeo; agentes disruptores de microtúbulo, tais como ecteinascidins; agentes estabilizantes de microtúbulo, tais como paclitaxel, docetaxel, e epotilonas A-F; produtos derivados de planta, tais como alcalóides de vinca, epipodofilotoxinas e taxanos; e inibidores de topoisomerase; inibidores de transferase

proteína-fenila; e ciclosporinas; esteróides, tais como prednisona e dexametasona; drogas citotóxicas, tais como azatiprina e ciclofosfamida; inibidores de TNF-alfa, tais como tenidap; anticorpos anti-TNF ou receptor solúvel de TNF, tal como etanercept, rapamicina e leflunimida; e inibidores (COX-2) ciclooxigenase-2, tais como celecoxib e rofecoxib; e agentes variados como, hidroxiuréia, procarbazina, mitotano, hexametilmelamina, compostos de ouro, complexos da coordenação de platina, tais como cisplatina, satraplatina, e carboplatina.

Estes outros agentes terapêuticos podem ser usados, por exemplo, na quantidades indicadas em Physicians' Desk Reference (PDR) ou como de outra forma determinado por alguém versado na técnica.

15 KITS / ARTIGOS DE FABRICAÇÃO

Para o uso nas aplicações terapêuticas descritas aqui, kits e artigos de fabricação são descritos igualmente aqui. Tais kits podem compreender um veículo, pacote, ou recipiente que seja dividido em compartimentos para receber um ou mais recipientes tais como tubos de ensaio, tubos e similares, cada um dos recipientes compreendendo um dos elementos separados a ser usado em um método descrito aqui. Os recipientes apropriados incluem, por exemplo, frascos, tubos de ensaio, seringas e tubos de teste. Os recipientes podem ser formados de uma variedade de materiais tais como vidro ou plástico.

Por exemplo, os recipientes podem compreender um ou mais compostos descritos aqui, opcionalmente em uma composição ou em combinação com outro agente como descrito aqui. Os recipientes têm opcionalmente uma porta de acesso estéril (por exemplo, o recipiente pode ser um saco de solução intravenosa ou um tubo de ensaio que têm um bujão perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica). Tais kits

compreendem opcionalmente um composto com uma descrição identificadora ou uma etiqueta ou instruções relacionadas a seu uso nos métodos descritos aqui.

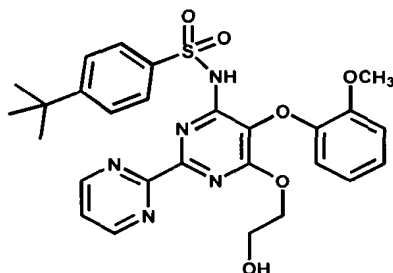
Um kit compreenderá tipicamente um ou mais
5 recipientes adicionais, cada um com um ou mais dos vários materiais (tais como reagentes, opcionalmente na forma concentrada, e/ou dispositivos) desejáveis de um ponto de vista comercial e do usuário para o uso de um composto descrito aqui. Exemplos não limitantes de tais materiais
10 incluem, mas não são limitados a, tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas; veículos, pacote, recipiente, tubo de ensaio e/ou rótulos de tubo que listam conteúdos e/ou instruções para o uso e inserções de pacote com instruções para o uso. Um conjunto de instruções igualmente será
15 tipicamente incluído.

Uma etiqueta pode estar ligada ou associada com o recipiente. Uma etiqueta pode estar em um recipiente quando letras, números ou outros caracteres formando a etiqueta são unidos, moldados ou gravados no próprio recipiente; uma
20 etiqueta pode ser associada com um recipiente quando o mesmo está presente dentro de um receptáculo ou de um veículo que igualmente prende o recipiente, por exemplo, como uma inserção de pacote. Uma etiqueta pode ser usada para indicar que o conteúdo deve ser usado para uma aplicação terapêutica
25 específica. A etiqueta pode igualmente indicar orientações para o uso do conteúdo, como nos métodos descritos aqui. Os outros agentes terapêuticos podem ser usados, por exemplo, nas quantidades indicadas em Physicians' Desk Reference (PDR) ou como de outra forma determinado por alguém versado na
30 técnica.

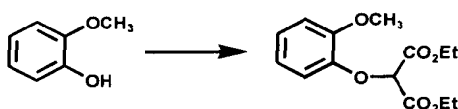
A invenção é ainda ilustrada pelos exemplos seguintes.

EXEMPLO 1

4-terc-Butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-yl]-benzenosulfonamida



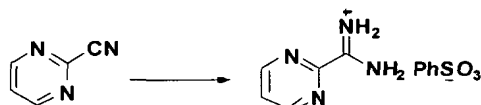
Etapa 1



Éster dietílico de ácido 2-(2-Metoxifenoxi)

5 propanodióico: Guaiacol (4,96 g, 40 mmol) em etanol (5 mL) e dietilcloromalonato (9,03 g, 46 mmol) em etanol (5 mL) foram adicionados em sequência a sódio (1g, 44 mmol) dissolvido em 50 mL de etanol absoluto. A mistura foi aquecida em refluxo por cerca de 2 dias e, então, a temperatura ambiente por
10 cerca de 3 dias. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo. O produto cru foi isolado usando trabalho de extração padrão e purificado por cromatografia de coluna em sílica gel para dar 5,79 g do composto título (rendimento de 50%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.32 (q, J = 6 Hz, 4H), 5.23 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.05 (m, 2H); ESI-MS, m/z = 283 ($\text{M}+\text{H}^+$).

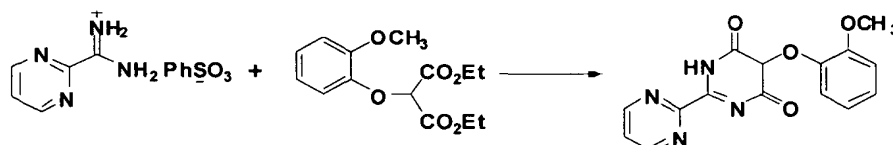
Etapa 2



Pirimidina-2-carboxamidina benzenosulfonato: Uma mistura de pirimidina-2-carbonitrila (10,5 g, 100 mmol) e
20 benzenosulfonato de amônio (13,5 g, 77 mmol) foi aquecida a 230-240°C por cerca de 1 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. O resíduo marrom escuro foi

recristalizado do etanol para dar o composto título. (10,5 g, 37%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.90 (t, 1H) 9.13 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H); MP. 188.7.-192 °C.

5

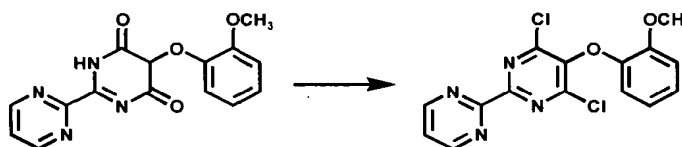
Etapa 35-(2-metoxifenoxi)-2-(pirimidin-2-il)pirimidina-

4,6(1H,5H)-diona: éster dietílico de ácido 2-(2-metoxifenoxi)propanodióico (2,82 g, 10 mmol) e uma solução de 2-amidinopirimidina benzenosulfonato (2,8 g, 10 mmol) em etanol (30 mL) foram sequencialmente adicionados a sódio (0,69 g, 30 mmol) dissolvido em etanol absoluto (40 mL). A reação foi aquecida em refluxo por cerca de 16 horas, derramada em água com gelo, acidificada com ácido clorídrico 3M e concentrada até um precipitado ser formado. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado para render 804 mg de produto desejado como um sólido amarelo. (Rendimento de 25%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.84 (s, 3H), δ 6.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), δ 6.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), δ 6.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 12.19 (br, 2H); ESI-MS, $m/z = 313$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

15

20

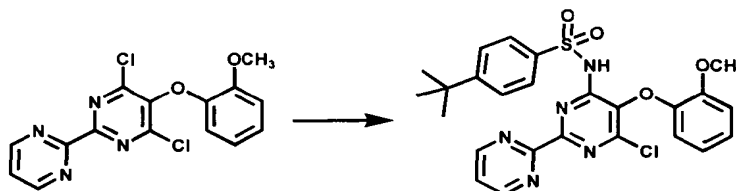
Etapa 44,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidina:

5-(2-metoxifenoxi)-2-(pirimidin-2-il)pyrimidina-4,6(1H,5H)-diona (804 mg, 2,6 mmol) foi adicionado a uma mistura de

25

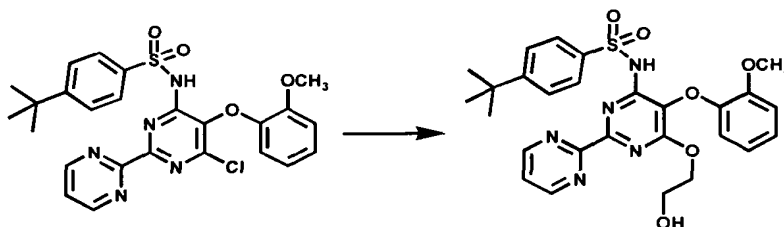
oxicloreto fosforoso (8 mL) e 2,4,6-trimetilpiridina (0,312 g, 2,6 mmol). Sob agitação continua a mistura foi aquecida a cerca de 100 °C por cerca de 16 horas, resfriada até a temperatura ambiente, derramada em água com gelo e concentrada in vacuo. O resíduo foi diluído com água, o precipitado resultante foi coletado por filtração e secado para dar o composto título (776 mg, 86%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.84 (s, 3H), 6.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.71 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 4.8 Hz, 2H); ESI-MS m/z = 349 (M+H⁺).

Etapas 5



N-[6-Chloro-5-(2--metoxifenoxi)-[2,2'-bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetiletil)benzenosulfonamida: 60% de hidreto de sódio (2,1 equiv.) em óleo mineral foi adicionado a uma solução resfriada com gelo de 4-terc-butilbenzenosulfonamida (474 mg, 2,22 mmol) em N,N-dimetilformamida seca (9 mL). A mistura foi agitada por cerca de 10 minutos a temperatura ambiente e 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidina (776 mg, 2,22 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi mantida a temperatura ambiente por cerca de 16 horas e, então, derramada em água com gelo e acidificada com ácido clorídrico 1N. O precipitado resultante foi coletado por filtração, dissolvido em metanol, secado sobre sulfato de magnésio e concentrado para dar 1,106 g de produto cru como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem mais purificação. HPLC > 80%, ESI-MS, m/z = 526 (M+H⁺).

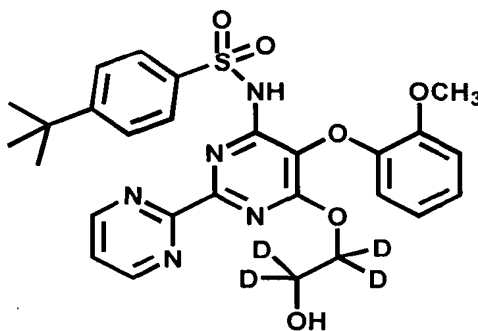
Etapas 6



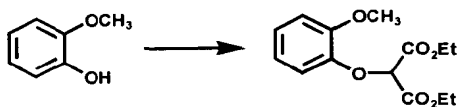
4-terc-Butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-benzenosulfonamida: N-[6-cloro-5-(2-metoxifenoxi)-[2,2'-bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetil-etil)-benzenosulfonamida (173 mg, 0,329 mmol) foi adicionada a sódio (72,4 mg, 3,14 mmol) dissolvido em etileno glicol (4 mL). A mistura de reação foi aquecida a cerca de 100 °C por cerca de 16 horas. A mistura foi derramada em água com gelo e o pH foi ajustado para 3 com ácido tartárico 1M. O produto cru foi isolado usando trabalhosa de extração padrão e purificado por TLC prep. para dar 75 mg de produto desejado como um sólido amarelo. (Rendimento de 41%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (s, 9H) δ 3.50 (s, 2H), δ 3.78 (s, 3H), δ 4.41 (s, 2H), δ 6.75 (m, 2H), δ 7.05 (m, 2H), δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), δ 7.68 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 8.22 (br. s, 2H), 9.08 (d, J = 7.2 Hz, 4.8, 2H); ESI-MS m/z = 552 (M+H⁺).

EXEMPLO 2

d₄-4-terc-Butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-benzenosulfonamida



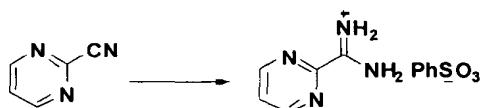
Etapa 1



Ácido 2-(2-metoxifenoxi)propanedióico dietil éster:

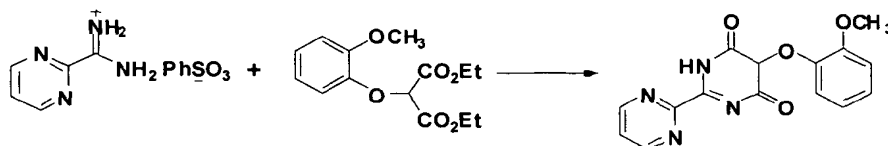
O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 1, Etapa 1.

Etapa 2



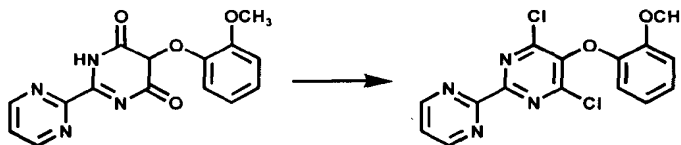
5 Benzenosulfonato de pirimidina-2-carboxamidina: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 1, Etapa 2.

Etapa 3



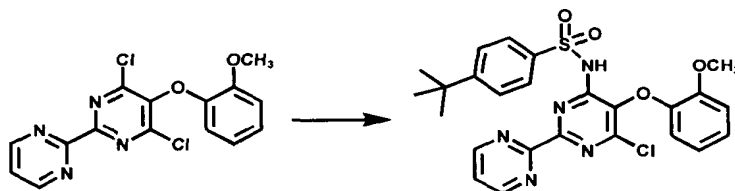
10 5-(2-metoxifenoxi)-2-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,6(1H,5H)-diona: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 1, Etapa 3.

Etapa 4



15 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidina: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 1, Etapa 4.

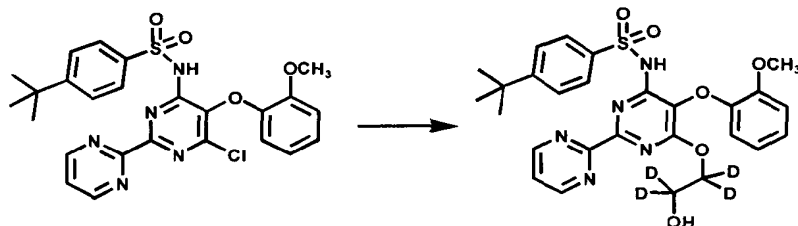
Etapa 5



N-[6-Cloro-5-(2--metoxifenoxi)-[2,2'-bipirimidin]-

4-il]-4-(1,1-dimetiletil) benzenosulfonamida: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 1, Etapa 5.

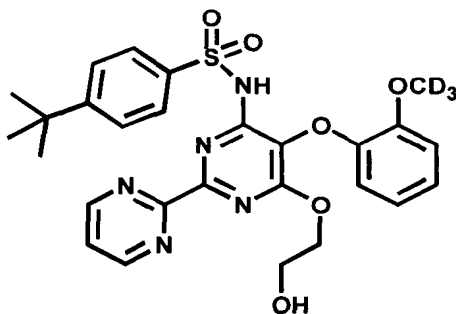
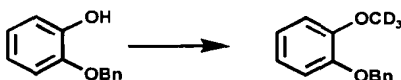
Etapa 6



d_4 -4-tert-Butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-benzenosulfonamida: N-[6-cloro-5-(2-metoxifenoxi)-[2,2'-bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetil-etil)-benzenosulfonamida (420 mg, 0.8 mmol) em N,N-dimetilformamida (4 mL) foi adicionado ao sódio (69 mg, 3 mmol) dissolvido em d_6 -etileno glicol (1.8 mL) e 1,2-dimetoxietano (4.0 mL). A reação foi aquecida a cerca de 100 °C por aproximadamente 16 horas. A mistura da reação foi concentrada, diluída com água, e o pH foi ajustado para 3 com 1 M de ácido tartárico. O precipitado foi coletado, seco, e purificado pela HPLC prep para produzir 220 mg do produto desejado como um sólido amarelo. (49% rendimento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.28 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (m, 2H); ESI-MS m/z = 557 ($M+H^+$).

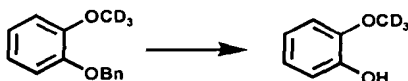
EXEMPLO 3

d_3 -4-tert-Butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-benzenosulfonamida

Etapa 1d₃-1-benziloxi-2-metoxibenzeno:

2-benziloxifenol

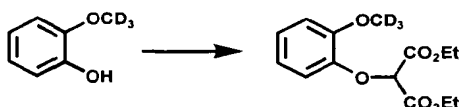
(15 g, 75 mmol) foi adicionado ao hidreto de sódio (4.5 g, 113 mmol) suspenso em N,N-dimetilformamida (250 mL) seco a
 5 cerca de 0 °C. Sob agitação contínua, a mistura da reação foi mantida a cerca de 0 °C por cerca de 30 minutos e metanosulfonato de d₃-metil (1.5 equiv) foi adicionado gota a gota, a mistura da reação foi então mantida a temperatura ambiente por cerca de 16 horas. A mistura da reação foi
 10 resfriada rapidamente com água (50 mL), e o produto cru, um óleo amarelo, foi isolado usando o procedimento extrativo padrão, e purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel para resultar no composto de título (11.38 g, 70%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.17 (s, 2H), 6.85-6.94 (4H, m), 7.27-
 15 7.47 (5H, m); EI-MS m/z =218 (M⁺).

Etapa 2d₃-2-metoxifenol:

Sob agitação contínua e sob uma atmosfera de hidrogênio, um suspensão misturada de 1-benziloxi-2-d₃-metoxibenzeno (11.38 g, 52 mmol), 10% paládio em carbono (1.5 g) em metanol (200 mL), e 12M ácido clorídrico (2 mL) foi mantida a temperatura ambiente por
 20 cerca de 15 horas. A suspensão foi filtrada através de uma almofada de Celite, o filtrado foi concentrado in vacuo,

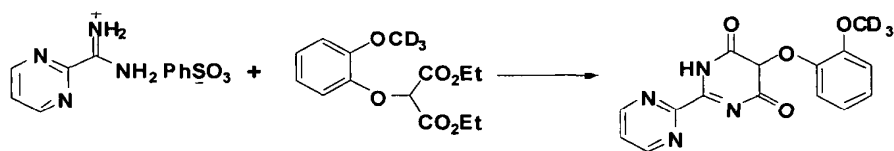
diluído com diclorometano (300 mL), e lavado com 2M ácido clorídrico (100 mL) e salmoura (150 mL). A camada orgânica foi seca, filtrada e o solvente removido in vacuo para produzir 5.9 g do composto de título (88% rendimento) como um
 5 óleo amarelo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (s, 1H), 6.85-6.96 (4H, m); EI-MS m/z =127 (M^+).

Etapa 3



Ácido d_3 -2-(2-metoxifenoxi)propanedióico dietil éster: 2- d_3 -metoxifenol (5.9 g, 46 mmol) em etanol (6 mL) e
 10 dietilcloromalonato (11.64 g, 60 mmol) em etanol (6 mL) foram sequencialmente adicionados a uma suspensão de metóxido de sódio (2.76 g, 51 mmol) em 60 mL de etanol absoluto. Sob agitação contínua, a mistura foi aquecida no refluxo por cerca de 25 horas, depois resfriada e mantida a temperatura
 15 ambiente por cerca de 4 dias. A mistura da reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O produto cru, um óleo amarelo, foi isolado usando o procedimento extrativo padrão e purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel para render 9.1 g do composto de título (69% rendimento). ^1H NMR
 20 (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 5.24 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.04 (m, 2H); EI-MS m/z =285 (M^+).

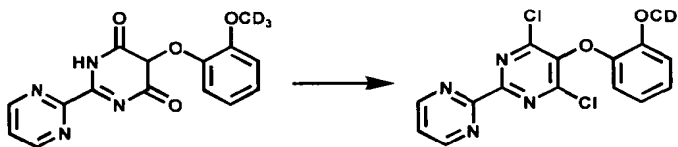
Etapa 4



d_3 -5-(2-metoxifenoxi)-2-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,6(1H,5H)-diona: A uma solução de sódio (0.34 g, 15 mmol) dissolvida em etanol absoluto (15 mL) foram sequencialmente
 25 adicionados ácido 2-(2- d_3 -metoxifenoxi)propanedióico dietil

éster (1.425 g, 5 mmol) e um solução de benzenosulfonato de 2-amidinopirimidina (1.4 g, 5 mmol) em etanol absoluto (20 mL). Sob agitação contínua, a mistura da reação foi aquecida no refluxo por cerca de 3 horas. A mistura da reação foi
 5 derramada em gelo-água, acidificada com 3M ácido clorídrico, e concentrada até que um precipitado seja formado. O precipitado foi coletado, lavado com água e seco para render 900 mg do composto de título como um sólido amarelo. (57% rendimento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), δ 6.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 1H),
 10 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 12.19 (br. s, 2H); ESI-MS m/z = 316 ($M+H^+$).

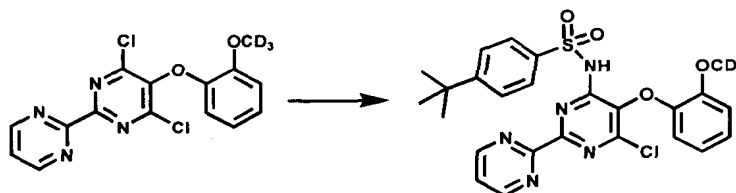
Etapa 5



d_3 -4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-

bipirimidina: 6-Dihidroxi-5-(2- d_3 -metoxifenoxi)pirimidina (802 mg, 2.55 mmol) foi adicionado a uma mistura de oxicloreto fosforoso (6 mL) e 2,4,6-trimetilpiridina (0.309 g, 2.55 mmol). Sob agitação contínua, a reação foi aquecida a cerca de 90 °C por cerca de 18 horas, resfriada para a
 20 temperatura ambiente, derramada em gelo-água, e concentrada in vacuo. O resíduo foi diluído com água, o precipitado resultante coletado por filtração, e seco para resultar no composto de título. (630 mg, 70%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.87 (t, J = 8.1 Hz, 1H), δ 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), δ 7.16 (m, 2H), 9.07 (d, J = 4.8 Hz, 2H); ESI-MS m/z 352, 354 ($M+H^+$).
 25

Etapa 6



N-[6-Cloro-5-(2-d₃-metoxifenoxi)-[2,2'-

bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetiletil)benzenosulfonamida: 60%

hidreto de sódio em óleo mineral foi adicionado a uma solução resfriada com gelo de 4-tert-butilbenzenosulfonamida (0.203

5 g, 0.95 mmol) em N,N-dimetilformamida seca (3 mL). Sob

agitação contínua, a mistura da reação foi mantida a

temperatura ambiente por cerca de 10 minutos, e 4,6-dicloro-

5-(2-d₃- metoxifenoxi)pirimidina (0.336 g, 0.95 mmol) foi

adicionado. Sob agitação contínua, a mistura foi mantida a

10 temperatura ambiente por cerca de 16 horas, e depois

derramada em gelo-água e acidificada com 1N ácido clorídrico.

O precipitado resultante foi coletado por filtragem,

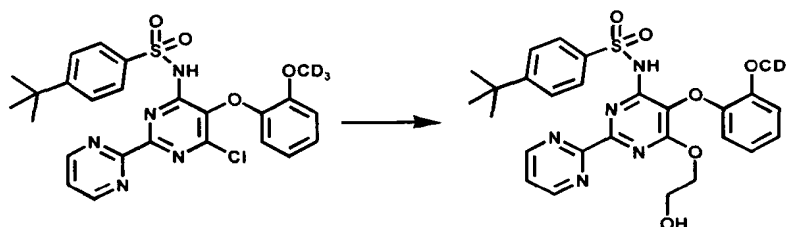
dissolvido em metanol, seco sobre sulfato de magnésio, e

concentrado para produzir 544 mg do composto de título cru

15 como um sólido amarelo, que foi usado na próxima etapa sem

purificação adicional. HPLC > 80%, ESI-MS m/z =529 (MH⁺).

Etapa 7



N-[6-[2-(1,1-Dimetiletoxi)etoxi]-5-(2-d₃-

metoxifenoxi)-[2,2'-bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-

20 dimetiletil)benzenosulfonamida: Sob agitação contínua, a

solução de sódio (110 mg, 4.78 mmol) em etileno glicol (3.0

mL) e N-[6-cloro-5-(2-d₃-metoxifenoxi)-[2,2'-bipirimidin]-4-

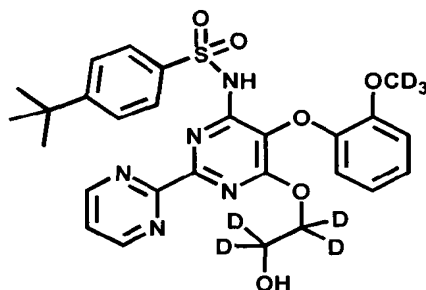
il]-4-(1,1-dimetil-etil)-benzenosulfonamida (397 mg, 0.75

mmol) foi aquecida a cerca de 100 °C por cerca de 16 horas. A

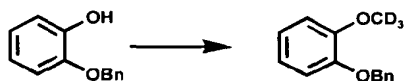
mistura da reação foi derramada em gelo-água, e o pH foi ajustado para 3 com 1M ácido tartárico. O precipitado resultante foi coletado, e seco para render 287 mg do produto cru. O produto cru foi purificado pela HPLC prep para produzir 180 mg do composto de título como um sólido amarelo. (43% rendimento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (s, 9H), 3.49 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 2H) 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 6.9 Hz, 1H), δ 7.09 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), δ 7.67 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (br. s, 2H), 9.07 (d, J = 5.1 Hz, 2H); ESI-MS m/z = 555 ($M+H^+$).

EXEMPLO 4

d_7 -4-tert-Butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-benzenosulfonamida

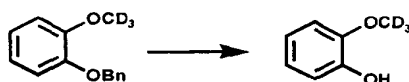


Etapa 1



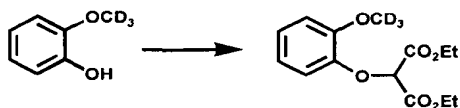
d_3 -1-benziloxi-2-metoxibenzeno: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 3, Etapa 1.

Etapa 2



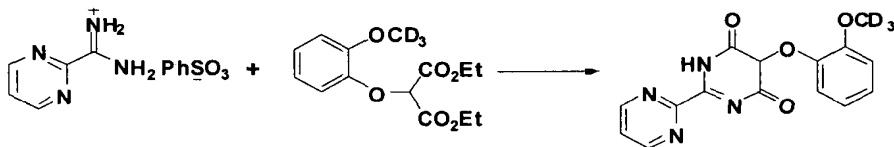
d_3 -2-metoxifenol: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 3, Etapa 2.

Etapa 3



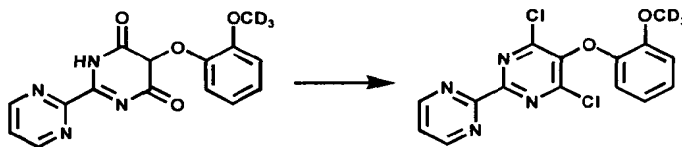
Ácido d₃-2-(2-Metoxifenoxi)propanedióico dietil éster: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 3, Etapa 3.

Etapa 4



5 d₃-5-(2-metoxifenoxi)-2-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,6(1H,5H)-diona: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 3, Etapa 4.

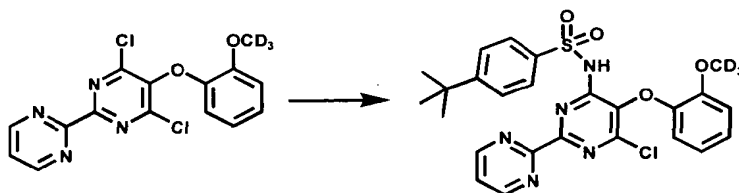
Etapa 5



d₃-4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-

10 bipirimidina: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 3, Etapa 5.

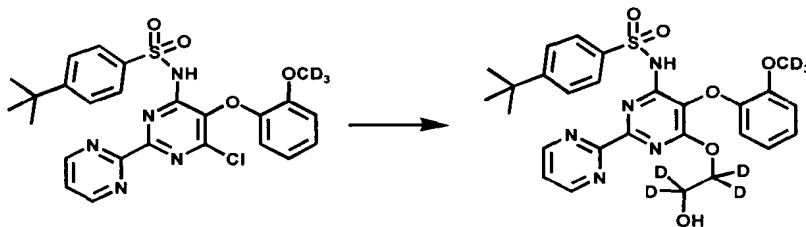
Etapa 6



N-[6-Cloro-5-(2-d₃-metoxifenoxi)-[2,2'-

15 bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetiletil) benzenosulfonamida: O composto de título foi feito pelo seguinte procedimento indicado no Exemplo 3, Etapa 6.

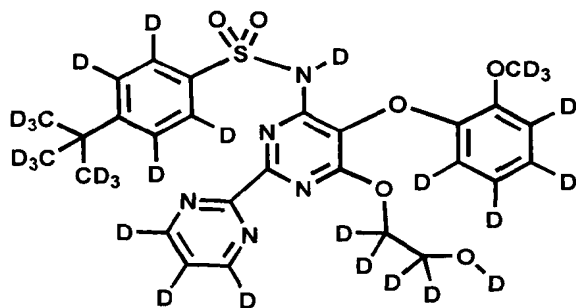
Etapa 7



d₇-4-tert-Butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-benzenosulfonamida: N-[6-cloro-5-(2-d₃-metoxi-fenoxi)-[2,2'-bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetil-etil)-benzenosulfonamida (317 mg, 0.6 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) foi adicionado a uma solução de sódio (69 mg, 3 mmol) dissolvido em uma mistura de d₆-etileno glicol (3.0 mL) e 1,2-dimetoxietano. Sob agitação contínua, a mistura foi aquecida a cerca de 100 °C por cerca de 16 horas. A mistura foi concentrada, diluída com água, e o pH ajustado para 3 com 1 M ácido tartárico. O precipitado resultante foi coletado, e seco para produzir um produto cru, que foi então purificado pela HPLC prep para resultar em 200 mg do produto de título como um sólido amarelo. (60% rendimento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (s, 9H), 6.78 (m, 2H), δ 7.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), δ 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), δ 7.67 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 8.25 (br, 2H), 9.10 (d, J = 7.2 Hz, 3.9, 2H); ESI-MS m/z = 559 (M+H⁺).

EXEMPLO 5

d₂₉-N-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-2-pirimidin-2-il-pirimidin-4-il)-4-tert-butil-benzenosulfonamida (d₂₉-Bosentan)



Etapas 1

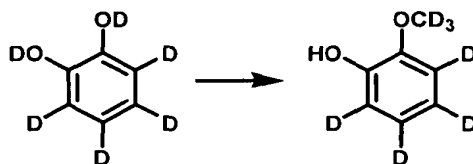


d₃-2-Metoxifenol (d₃-Guaiacol): O procedimento é realizado como um Pollnitz et al., Journal of Agricultural

and Food Chemistry 2004, 52, 3244-3252. 4-Metil-2,6-di-t-butilfenol (250 mg), 1,2-dihidroxibenzeno (catechol) (4.97 g), e iodeto de d₃-metil (2.8 mL) são sequencialmente adicionados sob nitrogênio a uma solução de isopropóxido de sódio, que é formado do hidreto de sódio (2.52 g) ao 2-propanol (320 mL). A mistura é agitada a cerca de 25 °C durante a noite, depois acidificada com cloreto de hidrogênio aquoso concentrado ao pH < 4, e evaporado até a secura in vacuo. Após a adição de água (50 mL), o produto cru é então extraído com pentano (5 x 50 mL). Os extratos de pentano combinados são secos (sulfato de sódio anidro) e o pentano evaporado in vacuo deixando o produto cru (2.94 g, 54% rendimento), que é purificado por cromatografia usando alumina ácida (atividade IV) e diclorometano: pentano (1:1) como um eluente. As frações da coluna são lavadas com bisulfeto de sódio aquoso para remover traços de iodeto e (sulfato de sódio anidro) seco. O solvente é removido in vacuo e o produto purificado por destilação sob pressão reduzida com um aparelho de microdestilação Kugelrohr para render d₃-2-metoxifenol como um óleo limpo, que se cristaliza em baixas temperaturas.

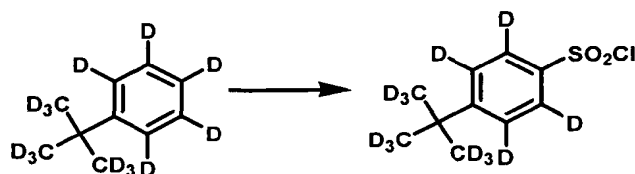
O composto de título também está disponível da C/D/N Isotopes Inc. (Pointe-Claire, Quebec, Canada).

Etapa 2

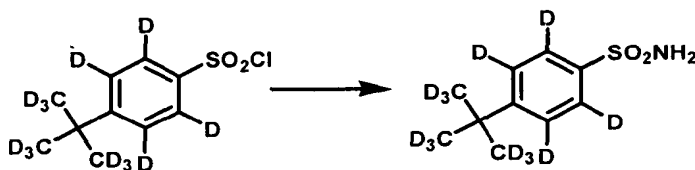


d₇-2-Metoxifenol (d₇-Guaiacol): O procedimento é realizado como no Exemplo 1, mas substituindo d₆-catechol (Cambridge Isotope Laboratories, Andover, MA) por catechol.

O composto de título também está disponível da C/D/N Isotopes (Pointe-Claire, Quebec, Canada).

Etapa 3d₉-4-tert-Butilbenzenosulfonyl Chloride: O

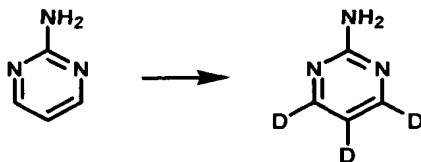
procedimento é realizado como em Gayen, Internet Electronic
Journal of Molecular Design 2005, 4, 556-578 e Shirley et
5 al., J. Amer. Chem. Soc. 1957, 3481-3485. A uma solução de
d₁₀-tert-butylbenzene (0.1 mole, comercialmente disponível da
C/D/N Isotopes, Inc.) em clorofórmio (50 mL) é adicionado
ácido clorosulfônico (0.25 mol), gota a gota por um período
de cerca de 1 hr, enquanto mantém a temperatura da reação
10 abaixo de 5 °C. A mistura da reação é agitada a cerca de 0 °C
até a conclusão, aquecida para a temperatura ambiente e
agitada por cerca de 45 min, e derramada em gelo triturado. O
produto é extraído com clorofórmio, seco sobre sulfato de
sódio anidro. O solvente é removido para resultar no produto
15 desejado, cloreto de d₉-4-tert-butylbenzenosulfil.

Etapa 4

d₉-4-tert-Butilbenzenosulfonamida: O procedimento é
realizado como em Morimoto J. Med. Chem. 2001, 44, 3355-3368.
A solução de cloreto de d₉-4-tertbutylbenzenosulfonil (0.258
20 mol) em acetato de etila (200 mL) é adicionada ao hidróxido
de amônio concentrado resfriado em gelo (300 mL), e a mistura
é agitada a temperatura ambiente por cerca de 1 h. Amônia e
acetato de etila são evaporados in vacuo, e o resíduo é
acidificado com 10% de ácido clorídrico aquoso e extraído
25 duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos

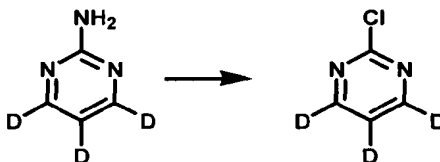
combinados são lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de sódio anidro, e concentrados in vacuo. O pó residual é recristalizado a partir do acetato de etila-hexano para produzir d₃-4-tert-butilbenzenosulfonamida como folhetos
5 incolores.

Etapa 5



d₃-2-Aminopirimidina: O procedimento é realizado como em Esaki Tetrahedron 2006, 62, 10954-10961. 2-Aminopirimidina (0.25-0.50 mmol) e paládio 10% em carbono (10
10 % em peso do substrato) em óxido de deutério (1-2 mL) são agitados a cerca de 160 °C em um tubo selado sob uma atmosfera de hidrogênio por cerca de 24 h. Após o resfriamento, a mistura da reação é diluída com metanol (10 mL) e a mistura é filtrada para remover o catalisador. O
15 catalisador filtrado é lavado com metanol (2 x 10 mL) e o filtrado é concentrado in vacuo para resultar no produto desejado, d₃-2-aminopirimidina.

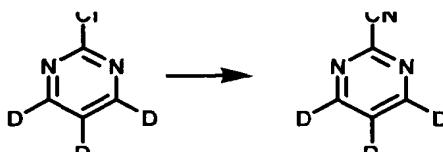
Etapa 6



d₃-2-Cloropirimidina: O procedimento é realizado como em Kogon, Organic Syntheses 1963, Collective Volume 4, 182. d₃-2-Aminopirimidina (1.5 mol) é adicionada porção a porção ao ácido clorídrico concentrado (6 mol) a cerca de 0 °C, com agitação até uma solução homogênea ser obtida. A solução é resfriada a cerca de -15 °C, e um solução fria de
25 nitrito de sódio (3 mol) em água (375 mL) é então adicionada gota a gota com agitação por um período de cerca de 1 h, a

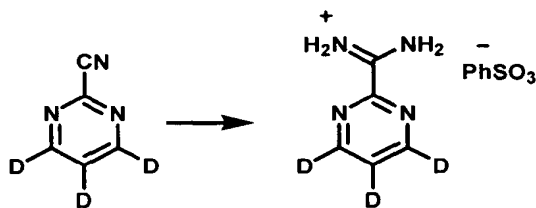
temperatura da reação sendo mantida entre -15 °C e -10 °C. A solução é agitada por cerca de uma hora, e permite-se que a temperatura se eleve a cerca de -5 °C. A mistura é então cuidadosamente neutralizada a aproximadamente pH 7 com uma
 5 solução de hidróxido de sódio 30% (cerca de 3 mol), enquanto mantém a temperatura abaixo de 0 °C. O precipitado é coletado por filtragem e lavado cuidadosamente com éter. O filtrado é extraído com éter e os extratos combinados são secos sobre sulfato de sódio anidro, o solvente é removido, e o resíduo é
 10 recristalizado a partir do isopentano para produzir cristais brancos do produto desejado, d₃-2-cloropirimidina.

Etapa 7



d₃-Pirimidina-2-carbonitrila: O procedimento é realizado como na US 5,883,254. A solução de d₃-2-cloropirimidina (0.5 mol) em sulfóxido dimetila (150 mL) é
 15 adicionada a uma solução de cianeto de sódio (1.05 equiv) e 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0.1 equiv) em sulfóxido dimetila-água a temperatura ambiente por um período de cerca de 15 min. A mistura é agitada por cerca de 2 h sob uma
 20 pressão positiva de nitrogênio e o excesso de cianeto de hidrogênio é limpo em solução 2N de hidróxido de sódio. Na conclusão, a reação é extraída com éter e os extratos combinados são secos sobre sulfato de sódio anidro, o solvente é removido para resultar no produto desejado, d₃-
 25 pirimidina-2-carbonitrila.

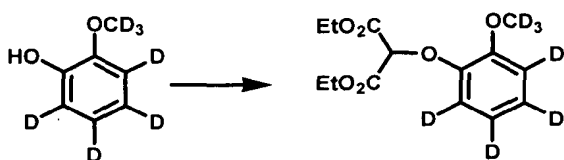
Etapa 8



Benzenosulfonato de d₃-pirimidina-2-carboxamidina:

O procedimento é realizado como em Caton, J. Chem. Soc. C 1967, 13, 1204. A mistura de d₃-pirimidina-2-carbonitrila (1.6 g) e benzenosulfonato amônio (2 g) é aquecida com
 5 agitação a 230-240 °C em um banho de óleo por cerca de 1 h. A reação é resfriada e a massa marrom escura é recristalizada (carvão vegetal) a partir do etanol para resultar em benzenosulfonato de d₃-2-amidinopirimidina.

Etapa 9



Éster dietílico de ácido d₇-2-(2-

Metoxifenoxi)propanedióico: O procedimento é realizado como

em US 5,025,031. A uma solução de pelotas de sódio (0.3 mol) dissolvida em 400 mL de etanol absoluto são adicionados sucessivamente uma solução de d₇-guaiacol (0.3 mol) em

15 etanol (50 mL), seguida por uma solução de dietilcloromalonato (0.35 mol) em etanol (50 mL). A mistura é

aquecida no refluxo por cerca de 28 h e então agitada a temperatura ambiente por cerca de 3 dias. A mistura é

filtrada e o filtrado é concentrado. O resíduo é dividido

20 entre água de sal e etil éter. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com porções de 150 mL de etil éter.

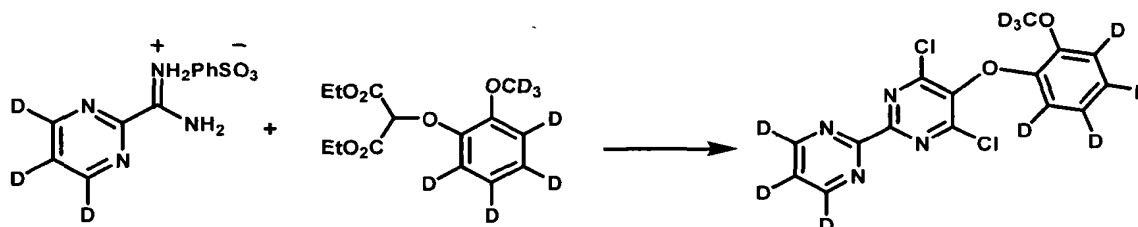
As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (sulfato de sódio anidro), e concentradas para produzir

um óleo amarelo. O óleo é sujeito à destilação à vácuo para

25 resultar no composto de título, éster dietílico de ácido d₇-

2-(2-metoxifenoxi)propanedióico, como um óleo claro.

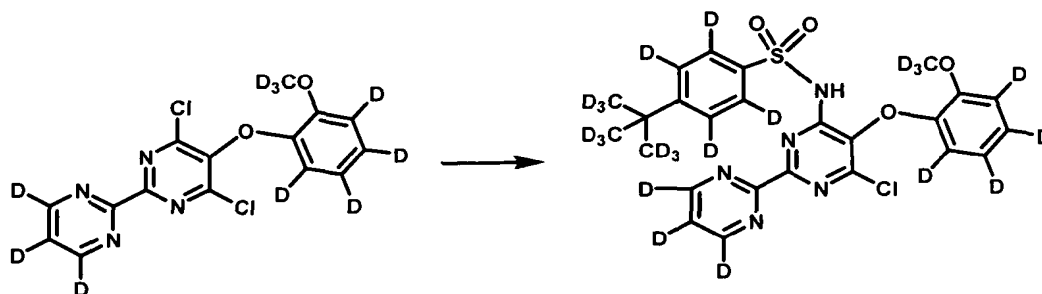
Etapa 10



d₁₀-4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-

bipirimidina: O procedimento é realizado como em Harada,
 5 Bioorganic & Medicinal Chemistry 2001, 9, 2955-2968. Sódio
 (551 mmol) é adicionado ao etanol (700 mL) e agitado a
 temperatura ambiente até que todo sódio seja dissolvido.
 Éster dietílico de ácido d₇-2-(2-Metoxifenoxi)propanedióico
 (184 mmol) e benzenosulfonato de d₃-2-amidinopirimidina (184
 10 mmol) são adicionados a solução e aquecidos sob refluxo por
 cerca de 2.75 h. A mistura da reação é derramada em gelo-
 água. A mistura é acidificada com ácido clorídrico 3M, e o
 precipitado resultante é coletado por filtragem. O sólido é
 lavado com água e etanol para resultar d₃-5-(2-metoxifenoxi)-
 15 2-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,6(1H,5H)-diona. (96.1 mmol) é
 adicionado ao oxicloreto fosforoso (90 mL) e 2, 4, 6-
 trimetilpiridina (96.1 mmol). A mistura é agitada a cerca de
 90 °C por cerca de 17.5 h, e então derramada em gelo-água. O
 precipitado resultante é coletado por filtragem. O sólido é
 20 recristalizado a partir do etanol para resultar no produto
 desejado, d₁₀-4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-
 bipirimidina.

Etapa 11



d_{23} -N-[6-Cloro-5-(2-metoxifenoxi)-[2,2'-bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetiletil) benzenosulfonamida:

O procedimento é realizado como em U.S. Pat. No. 5,292,740.

d_{10} -4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidina (0.8 g)

5 d_{13} -4-tert-butilbenzenosulfonamida (1.5 g) em sulfóxido

dimetila seco (3 mL) é aquecido a 120-150 °C sob argônio por

0.5-1.5 h. O solvente é destilado, o resíduo é dividido entre

acetato de etila e ácido clorídrico 1N e a fase orgânica é

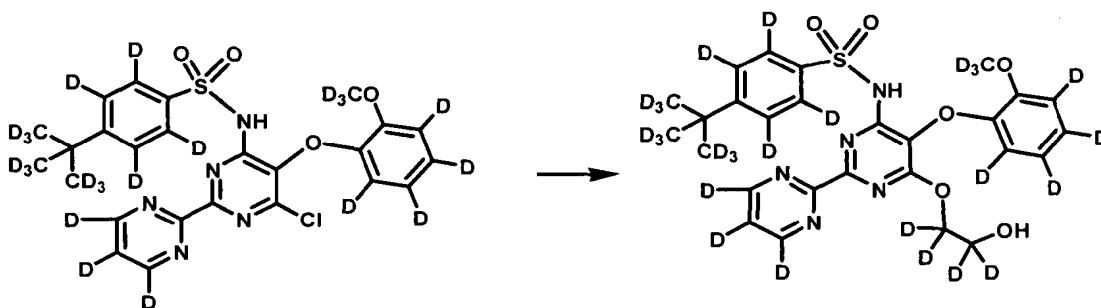
lavada lavado neutra. A fase orgânica é seca, o solvente é

10 evaporado, e o resíduo cru é purificado para resultar no

produto desejado, d_{23} -N-[6-cloro-5-(2-metoxifenoxi)-[2,2'-

bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetil-etil)benzenosulfonamida.

Etapa 12



d_{27} -N-[6-[2-(1,1-Dimetiletoxi)etoxi]-5-(2-metoxife

15 noxi)-[2,2'-bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetiletil)benzeno

sulfonamida (d_{27} -Bosentan): O procedimento é realizado como

em U.S. Pat. No. 5,292,740. A solução de sódio (110 mg) em

d_4 -etileno glicol (3.0 mL, Cambridge Isotope Laboratories) é

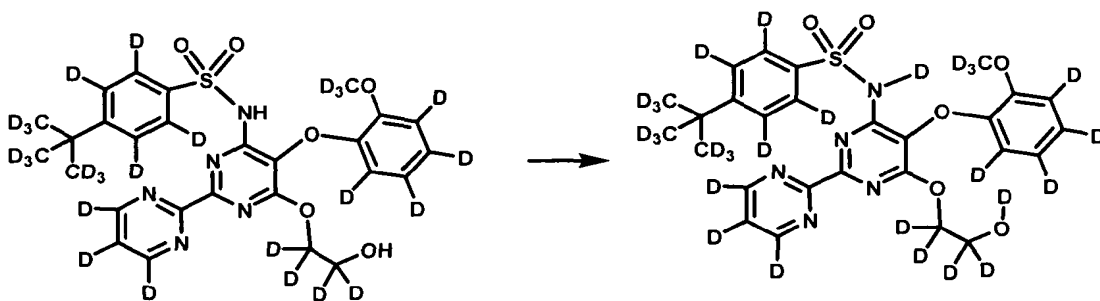
aquecida a cerca de 100 °C com d_{23} -N-[6-cloro-5-(2-

20 metoxifenoxi)-[2,2'-bipirimidin]-4-il]-4-(1,1-dimetil-

etil)benzenosulfonamida (0.5 mmol), resfriada por mais cerca de 4 horas, derramada em gelo, e ajustada para o pH 3 com ácido tartárico 1M. A suspensão é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos são combinados, lavados com água, secos com sulfato de sódio anidro, e concentrados sob pressão reduzida para produzir d₂₇-bosentan cru, que é cristalizado duas vezes a partir do acetato de metanol-isopropil e uma vez a partir de etanol-água para produzir d₂₇-bosentan com um pó incolor.

10

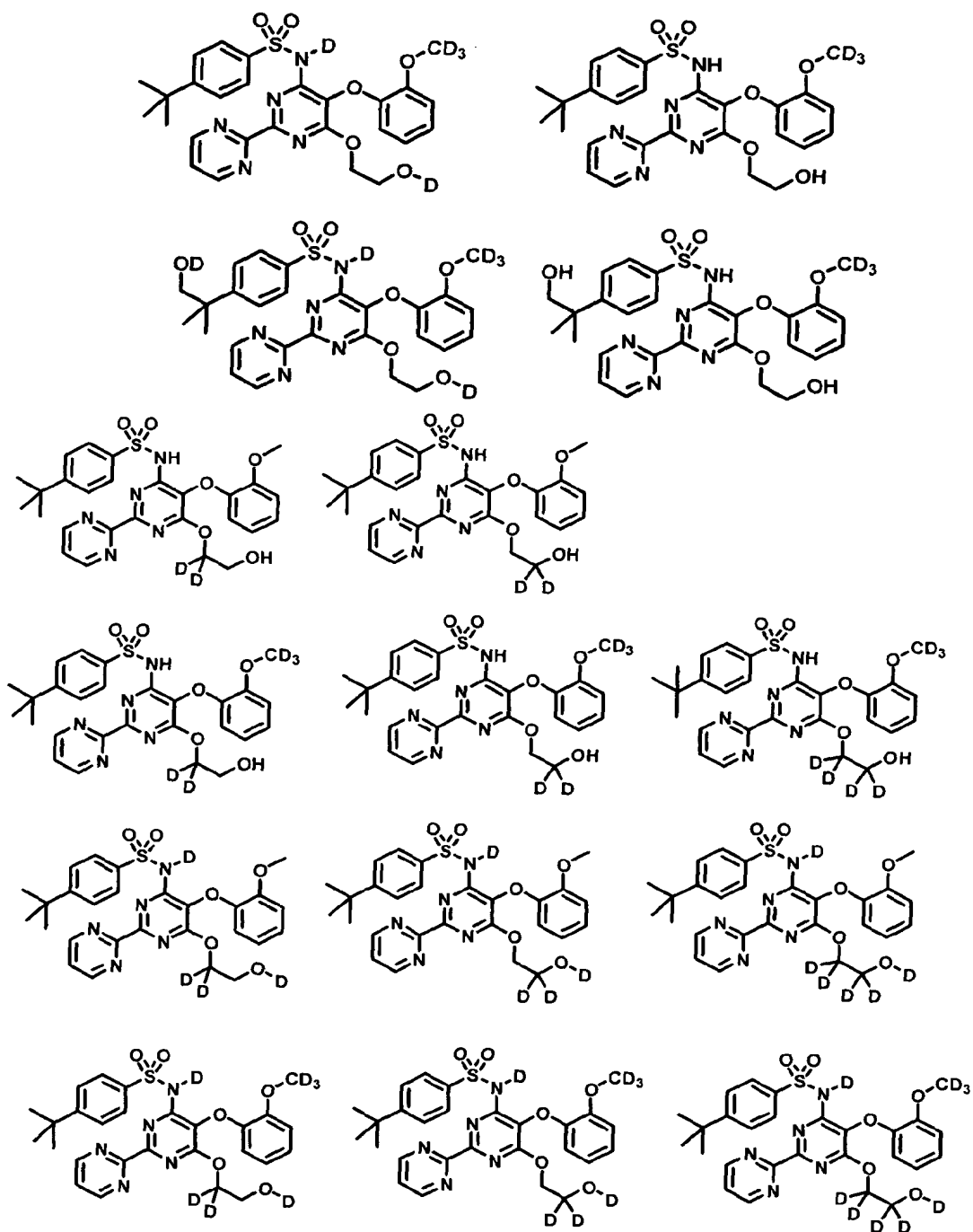
Etapa 13

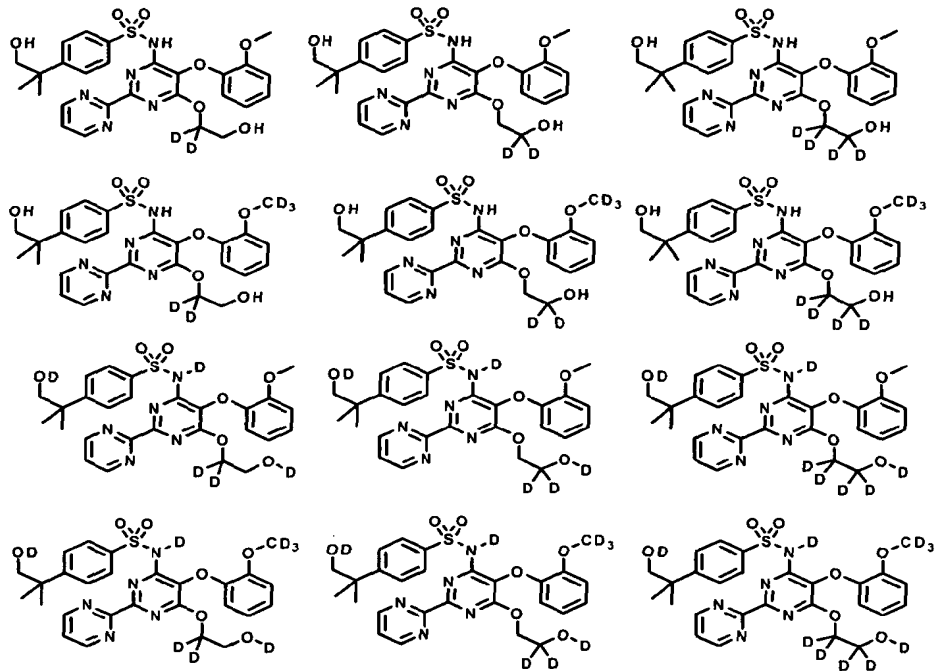


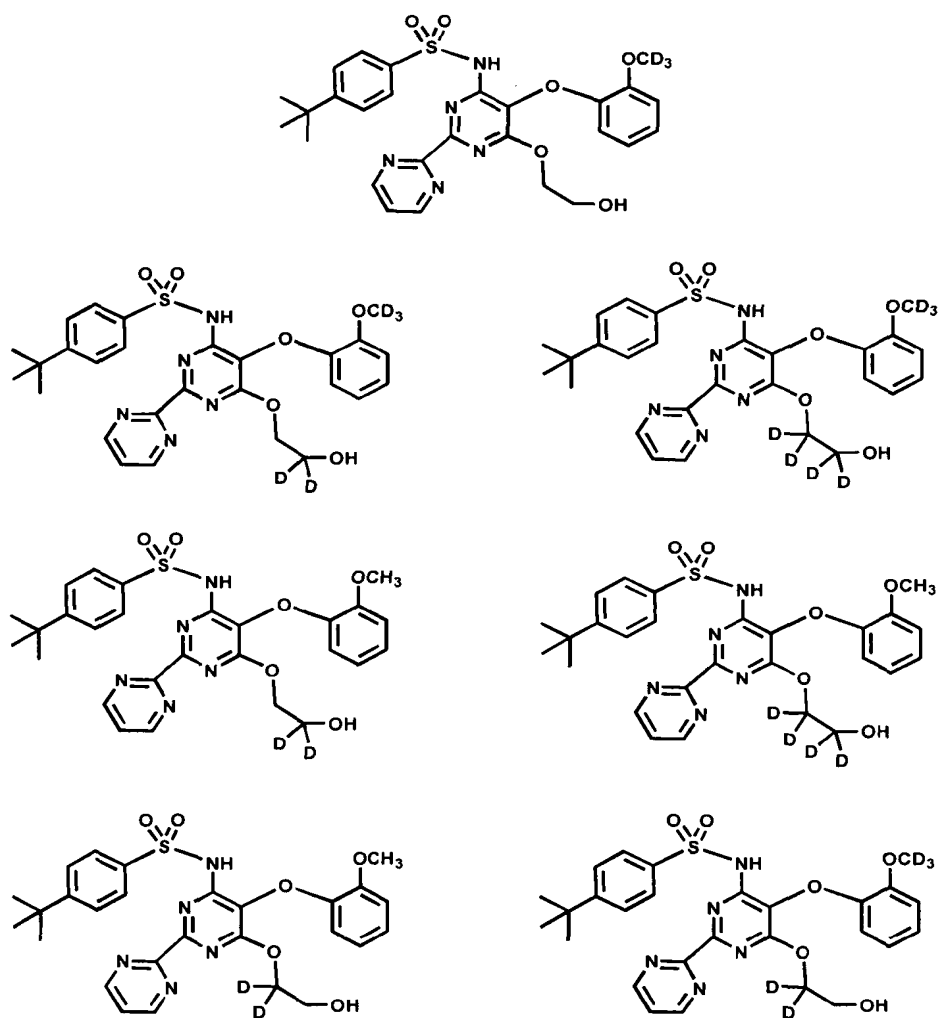
d₂₉-N-(6-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-2-pirimidin-2-il-pirimidin-4-il)-4-tert-butil-

benzenosulfonamida (d₂₉-Bosentan): O procedimento é realizado como em Hopfgartner et al., J. Mass. Spectrom. 1996, 31, 69-76. d₂₇-Bosentan é absorvido de uma mistura 1:1 de óxido de deutério e dioxano e mantido a temperatura ambiente e monitorado por ¹H-NMR para o desaparecimento da sulfonamida cambiável e prótons de hidroxila.

Os seguintes compostos podem geralmente ser feitos usando os métodos descritos acima. Espera-se que estes compostos quando feitos terão atividade similar àqueles que foram feitos nos exemplos acima.







ou um sal, solvato ou pró-droga farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

As mudanças nas propriedades metabólicas dos compostos dos exemplos 1 a 5 e seus analogs em comparação a seus análogos não-isotopicamente enriquecidos podem ser mostradas usando os seguintes ensaios. Espera-se que os outros compostos listados acima, que não foram feitos e/ou não foram testados ainda, tenham propriedades metabólicas modificadas como mostrado por um ou vários destes ensaios também.

EXEMPLO 6

Ensaio de Estabilidade Microsossomal de Fígado In vitro

Os ensaios de estabilidade microsossomal de fígado

foram conduzidos a 1 mg por mL de proteína de microsomo de fígado com um sistema de geração de NADPH (2% bicarbonato de sódio, NADPH 2,2 mM, glicose-6-fosfato 25,6 mM, 6 unidades por mL de glicose-6-fosfato desidrogenase e MgCl_2 3,3 mM). Os compostos de teste foram preparados como soluções em acetonitrila-água 20%. A solução do composto de teste foi então adicionada à mistura de ensaio (concentração final do ensaio 1 μL) e a mistura foi incubada a 37°C. A concentração final de acetonitrila no ensaio foi <1%. Aliquotas (50 μL) foram coletadas nos tempos 0, 15, 30, 45, e 60 minutos, e diluídas com acetonitrila gelada (200 μL) (para parar as reações). As alíquotas foram centrifugadas a 12000 RPM por cerca de 10 minutos para precipitar as proteínas. Os sobrenadantes foram coletados e transferidos para tubos de microcentrífuga para análise de LC/MS/MS da meia-vida de degradação. Descobriu-se então que os compostos descritos aqui, de acordo com a presente invenção que foram testados nesse ensaio mostraram um aumento de 10% ou mais na meia-vida de degradação, quando comparados com a droga não-isotopicamente enriquecida. Por exemplo, as meias-vidas de degradação dos Exemplos 2-4 foram aumentadas em 10-15%, 10-18%, 10-16% respectivamente, quando comparados aos compostos não-isotopicamente enriquecidos.

EXEMPLO 7

Metabolismo in vitro usando enzimas do citocromo P450 humanas

As enzimas do citocromo P₄₅₀ são expressas a partir do cDNA humano correspondente usando um sistema de expressão de baculovírus (BD Biosciences). Uma mistura reacional de 0,25 mililitros contendo 0,8 miligramas por mililitro de proteína, NADP⁺ 1,3 milimolar, glicose-6-fosfato 3,3 milimolar, glicose-6-fosfato desidrogenase 0,4 U/mL, cloreto de magnésio 3,3 milimolar e 0,2 milimolar de um composto de Fórmula 1, o composto não-isotopicamente enriquecido

correspondente ou o padrão ou o controle em fosfato de potássio 100 milimolar (pH 7,4) é incubada a 37°C por 20 min. Após a incubação, a reação é parada pela adição de um solvente apropriado (por exemplo, acetonitrila, ácido tricloroacético 20%, acetonitrila 94%/ácido acético glacial 6%, ácido perclórico 70%, acetonitrila 94%/ácido acético glacial 6%) e centrifugada (10.000 g) por 3 minutos. O sobrenadante é analisado por HPLC/MS/MS.

Citocromo P450	Padrão
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina
CYP2B6	[13C] - (S) - mefenitoína
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenaco
CYP2C19	[13C] - (S) - mefenitoína
CYP2D6	(+/-) - Bufuralol
CYP2E1	Clorzoxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	Ácido [13C] - láurico

EXEMPLO 8

10 Inibição da Monoamina Oxidase A e Renovação Oxidativa

O procedimento é realizado como descrito em Weyler, Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207. A atividade da monoamina oxidase A é medida espectrofotometricamente pelo monitoramento do aumento da absorbância a 314 nm na oxidação da kinuramina com formação de 4-hidroxiquinolina. As medições são realizadas, a 30 °C, em 50mM tampão de NaP_i, pH 7.2, contendo Triton X-100 0.2% (tampão do ensaio de monoamina oxidase), mais 1 mM kinuramina, e a quantidade desejada da enzima em 1 mL do

volume total.

EXEMPLO 9

Inibição da Monoamina Oxidase B e Renovação Oxidativa

O procedimento é realizado como descrito em
5 Uebelhack, Pharmacopsychiatry 1998, 31, 187-192.

EXEMPLO 10

Preparação de plasma rico em plaquetas e plaquetas

O sangue venoso de sujeitos saudáveis é coletado
entre 8 e 8:30 após jejum durante a noite em tubos vacutainer
10 contendo-EDTA (11.6 mg EDTA/mL sangue).

Após a centrifugação do sangue a 250 x g por 15 min
a 20°C, o plasma enriquecido em plaquetas (PRP) sobrenadante
é coletado e o número de plaqueta em PRP é contado com um
contador de célula (MÖLAB, Hilden, Alemanha). O PRP (2 mL) é
15 girado a 1.500 x g por 10 min para render uma pelota de
plaqueta. A pelota é lavada três vezes com solução salina
gelada, resuspensa em 2 mL de tampão de fosfato Soerensen, pH
7.4, e armazenada a -18°C por um dia.

EXEMPLO 11

Ensaio MAO

O PRP fresco ou a suspensão de plaqueta congelada
(100 µL) é geralmente pré-incubada por 10 min na ausência ou
presença do composto de Fórmula 1 a 37°C em 100 µL da solução
de NaCl 0.9% ou tampão de fosfato pH 7.4, respectivamente. A
25 solução de 2-feniletilamina-[etil-1-¹⁴C]hidroclorato (PEA)
(atividade específica 56 Ci/mol, Amersham, 50 µL) é
adicionada então em uma concentração final do 5 µM e a
incubação continua por 30 min. A reação é terminada pela
adição de 50 µL HClO₄ 4M. O produto da reação de MAO,
30 fenilacetaldeído, é extraído em 2 mL do n-hexano. Uma
alíquota da fase orgânica é adicionada ao coquetel de
cintilador e a radioatividade é determinada usando um
contador de cintilação líquido. A formação do produto é

linear com o tempo por pelo menos 60 min com números de plaquetas apropriados. Os valores em branco são obtidos incluindo um 2 mM de pargilina nas misturas da incubação.

EXEMPLO 12

5 Ensaaios de Farmacologia In Vitro

A caracterização in vitro da modulação de ETA e ETB é realizada como descrito em Hwan-Soo, J. Med. Chem. 1997, 40, 3217-3227.

Ensaaios de Ligação de Receptores

10 Todas as amostras são mantidas a 4°C durante todo o processo de isolamento da membrana. As células de MMQ (células pituitárias do rato que secretam prolactina conhecidas por conter receptores ETA), os tecidos cerebelares suínos (conhecidos por conter os receptores ETB), ou as
15 células do ovário de hamster chineses (CHO) transfectadas permanentemente com o receptor de ETA ou ETB humano são homogeneizadas em 25 mL de 10 mM Hepes (pH 7.4) contendo sucrose 0.25 M e um coquetel inibidor de protease (EDTA 50 mM, 0.1 mM PMSF, e 5 microgram/mL de pepstatina A, e 0.025%
20 bacitracinas) usando um disruptor de célula micro ultra-sônico (Kontes). A mistura é centrifugada a 1000g por 10 min. O sobrenadante é coletado e centrifugado a 60000g por 60 min. O precipitado é resuspenso em 20 mM Tris, pH 7.4, contendo o coquete inibidor da protease, e centrifugado outra vez. A
25 pelota da membrana final é resuspensa em 20 mM Tris, pH 7.4, contendo inibidores de protease, e armazenado a -80°C até ser usado. O conteúdo de proteína é determinado pelo ensaio de proteína de ligação - corante Bio-Rad.

Os ensaios de ligação são executados em placas
30 microtiter de 96 poços pré-tratadas com 0.1% BSA. As membranas são diluídas 100 vezes no tampão B (20 mM Tris, 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, pH 7.4, com 0.2% BSA, 0.1 mM PMSF, 5 micrograma/mL de Pepstatina A, 0.025% bacitracina e

EDTA 50 mM) a uma concentração final de 0.2 mg/mL de proteína. Nos estudos de ligação de competição, as membranas (0.02 mg) são incubadas com 0.1 nM [¹²⁵I]ET-1 (para o ensaio de ETA em células MMQ ou CHO) ou [¹²⁵I]ET-3 (para o ensaio de ETB em células do cerebelo suíno ou em células CHO) no tampão B (volume final: 0.2 mL) na presença de concentrações crescentes do composto de teste por 3 horas a 25°C. Após a incubação, o ligante não ligado é separado do ligante ligado por um método de filtração a vácuo usando tiras do filtro de fibra de vidro em colheitadores de célula PHD (Cambridge Technology, Inc., Cambridge, MA), lavando as tiras do filtro três vezes com solução salina (1 mL).

A ligação não específica é determinada na presença de 1 micromolar de ET-1 não rotulado. Os valores IC₅₀ são calculados usando uma média pelo menos de duas determinações separadas.

Ensaio de Hidrólise de Fosfoinositol. ETA

Células MMQ (0.4 x 10⁶ células/mL) são rotuladas com 10 microCurie/mL de [³H]-mioinositol em RPMI por 16 horas. As células são lavadas com PBS e incubadas então com o tampão A (140 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl₂, 0.8 mM MgSO₄, 5 mM de glicose, 25 mM Hepes, pH 7.4) contendo inibidores de protease e 10 mM de LiCl por 60 minutos. As células são incubadas com os compostos de teste por 5 min e desafiadas então com 1 nM de ET-1. O desafio de ET-1 foi terminado pela adição de 1.5 mL do 1:2 (v/v) clorofórmio-metanol. Os fosfatos do inositol totais são extraídos após a adição de clorofórmio e água para resultar em proporções finais de 1:1: 0.9 (v/v/v) clorofórmio-metanol-água. A fase aquosa superior (1 mL) é retida, e uma pequena porção (100 microlitros) é contada. O descanso da amostra aquosa é analisado pela cromatografia do grupo usando a resina de troca aniônica AG1-X8 (Bio-Rad).

Ensaio de Hidrólise de Fosfoinositol. ETB

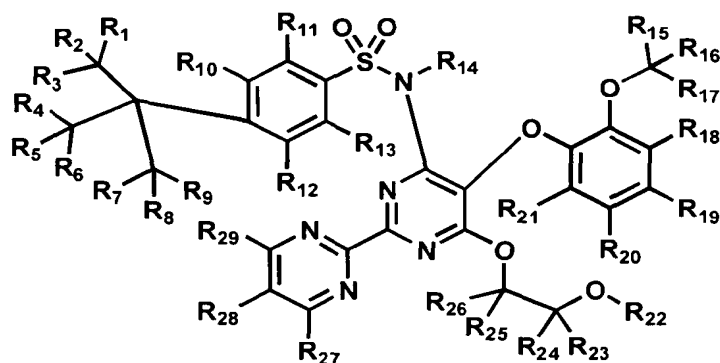
As células do ovário do hamster chinês (CHO) permanentemente transfectadas com o receptor ETB humano são crescidas para confluência em placas de cultura de tecido de 24-poços e rotuladas com 5 microCurie/poço de [3H]mioinositol em meio F-12 + 10%FBS + 1xP/S/F. As células aderentes são lavadas gentilmente com PBS e então incubadas em 200 microlitros do tampão A contendo inibidores de protease e 10 mM de LiCl por 60 min a 37°C em uma incubadora de CO₂. Os compostos de teste são então adicionados seguido pela adição de 1 nM ET-1 e incubados por 30 min a 37°C. As células são então solubilizadas pela adição de 50 microlitros de 1 N NaOH e então neutralizadas pela adição de 50 microlitros de 1 N HCl. A suspensão de célula solubilizada é transferida para tubos de vidro e extraída pela adição de 1.5 mL de 1:2 (v/v) clorofórmio-metanol. Os fosfatos de inositol totais são extraídos e analisados pela cromatografia de grupo na resina de troca aniônica como acima. Todos os valores IC₅₀ são calculados usando uma média de pelo menos duas separações separadas.

Os exemplos indicados acima são descritos para fornecer àqueles versados na técnica uma descrição completa de como fazer e usar as modalidades reivindicadas, e não são destinados a limitar o escopo do que é descrito aqui. As modificações que são óbvias às pessoas versadas na técnica são destinadas a estarem dentro do escopo das reivindicações seguintes. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente mencionados nesta especificação são incorporadas aqui por referência como se cada tal publicação, patente ou pedido de patente fossem indicados especificamente e individualmente para serem incorporados aqui por referência. Entretanto, no que diz respeito a qualquer termo similar ou idêntico encontrado em ambas as publicações ou referências

incorporadas e aqueles explicitamente apresentados ou definidos neste documento, então aqueles definições ou significados dos termos explicitamente apresentados neste documento deverão controlar em todas as considerações.

Reivindicações

1. Composto, caracterizado por ser de fórmula i



(i)

ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou seu pró-farmaco; em que:

r_1 é x ou -ox;
 $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}; r_{29}$ e x são independentemente hidrogênio ou deutério; pelo menos um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}; r_{29}$ e x é deutério; e

quando r_1 é h:

i) se r_{14} e r_{22} são deutério, então, pelo menos, um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}$ e r_{29} é deutério; e

ii) se $r_{23}; r_{24}; r_{25}$ e r_{26} são deutério, então, pelo menos, um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{27}; r_{28}$ e r_{29} é deutério.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do dito composto ser substancialmente um enantiômero único, uma mistura de cerca de 90% ou mais do peso de (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (+)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais do peso de (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (-)-enantiômero, substancialmente diastereômero individual, ou

uma mistura de cerca de 90% ou mais do peso de um diastereoisômero individual e cerca de 10% ou menos do peso de qualquer outro diastereômero.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}; r_{29}$ e x independentemente possui enriquecimento com deutério que não seja inferior a cerca de 98%.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}; r_{29}$ e x independentemente possui enriquecimento com deutério que não seja inferior a cerca de 90%.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}; r_{29}$ e x independentemente possui enriquecimento com deutério que não seja inferior a cerca de 50%.

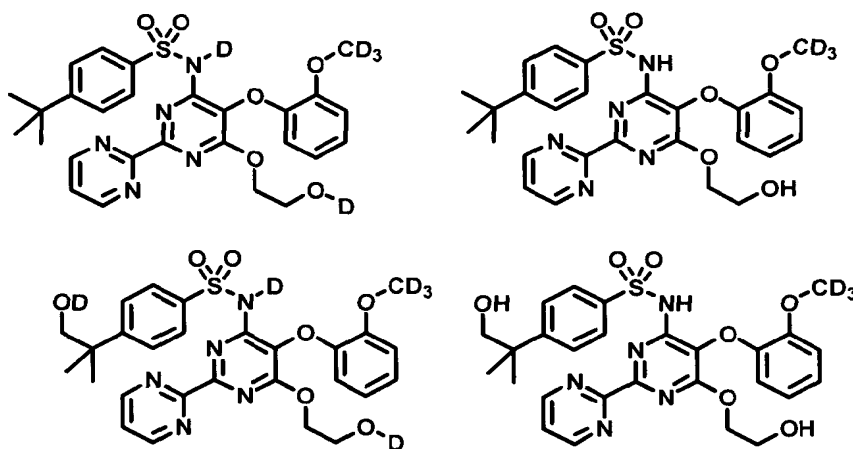
6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}; r_{29}$ e x independentemente possui enriquecimento com deutério que não seja inferior a cerca de 20%.

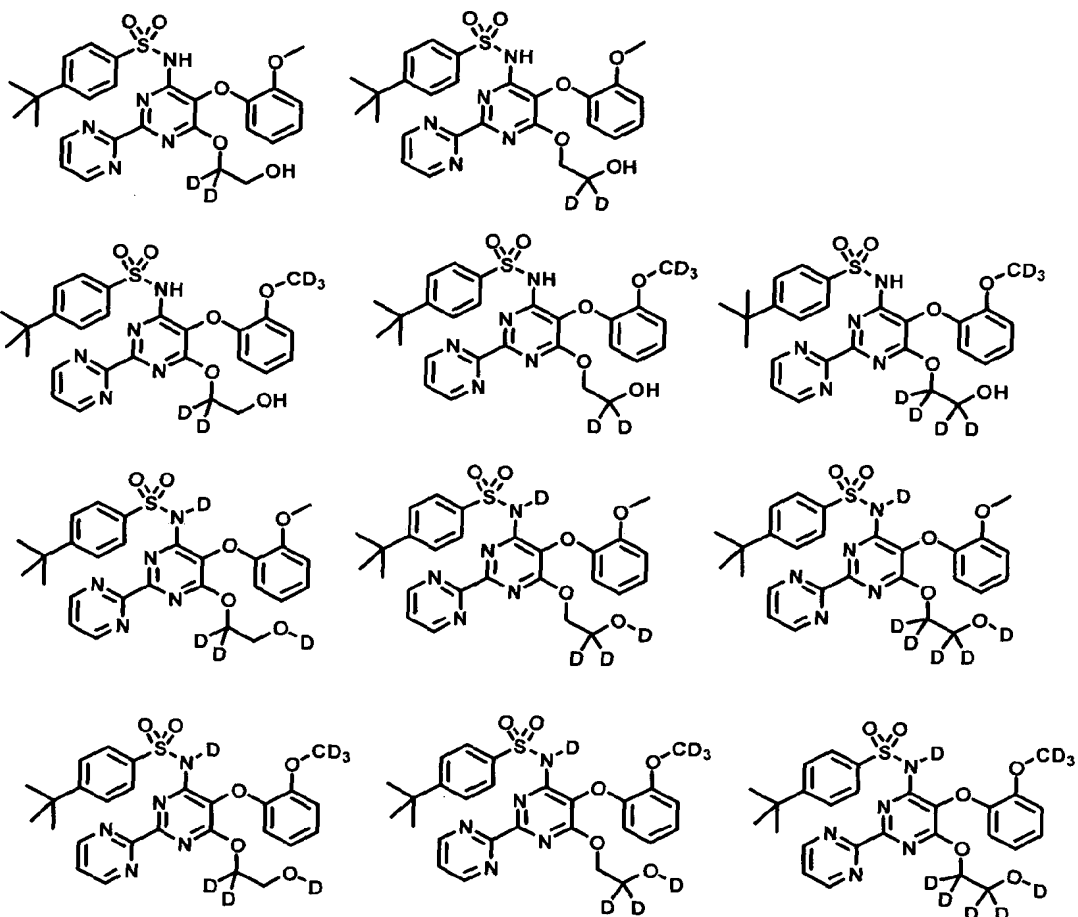
7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}; r_{29}$ e x independentemente possui enriquecimento com deutério que não seja inferior a cerca de 10%.

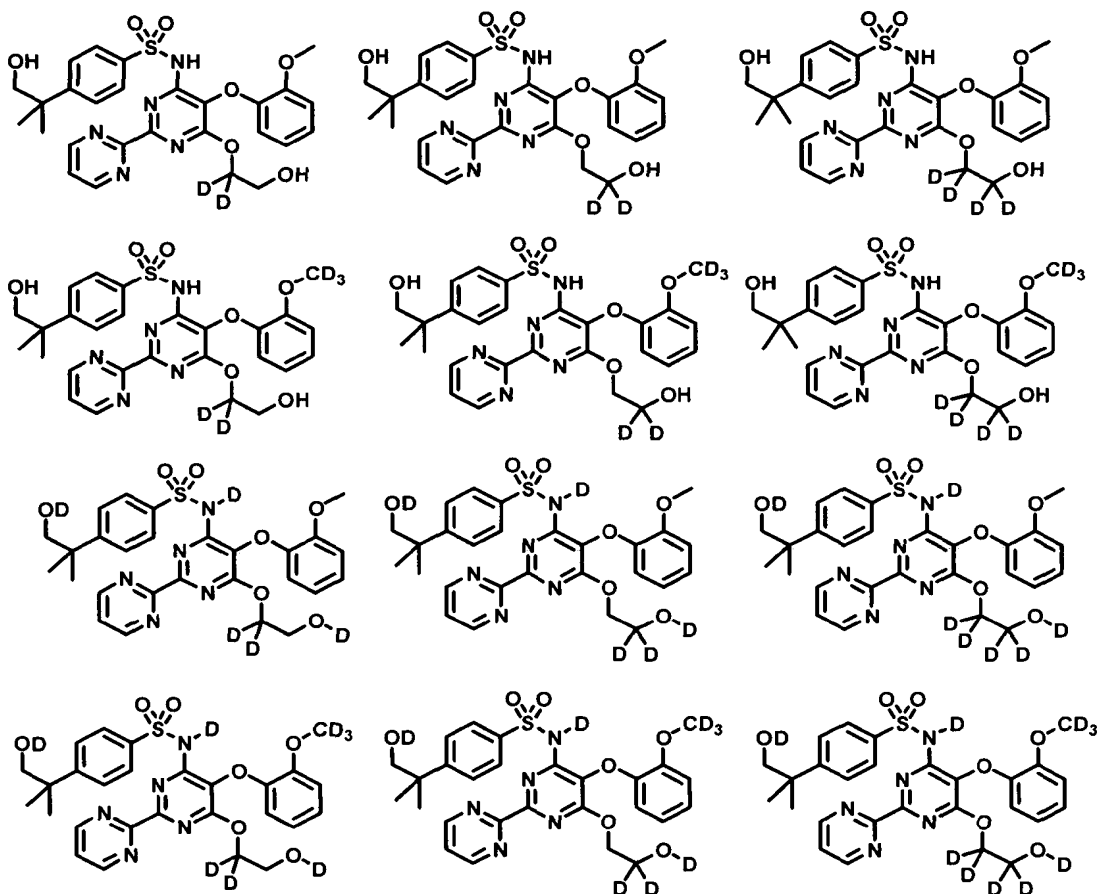
8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}; r_{29}$ e x independentemente possui enriquecimento com deutério que não seja inferior a cerca de 5%.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de $r_2; r_3; r_4; r_5; r_6; r_7; r_8; r_9; r_{10}; r_{11}; r_{12}; r_{13}; r_{14}; r_{15}; r_{16}; r_{17}; r_{18}; r_{19}; r_{20}; r_{21}; r_{22}; r_{23}; r_{24}; r_{25}; r_{26}; r_{27}; r_{28}; r_{29}$ e x independentemente possui enriquecimento com deutério que não seja inferior a cerca de 1%.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:







ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou seu pró-farmaco.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto é substancialmente um enantiômero único, uma mistura de cerca de 90% ou mais do peso de (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso de (+)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais do peso de (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (-)-enantiômero, substancialmente diastereômero individual, ou uma mistura de cerca de 90% ou mais do peso de um diastereoisômero individual e cerca de 10% ou menos do peso de qualquer outro diastereômero.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de,

pelo menos, 98%.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 90%.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 50%.

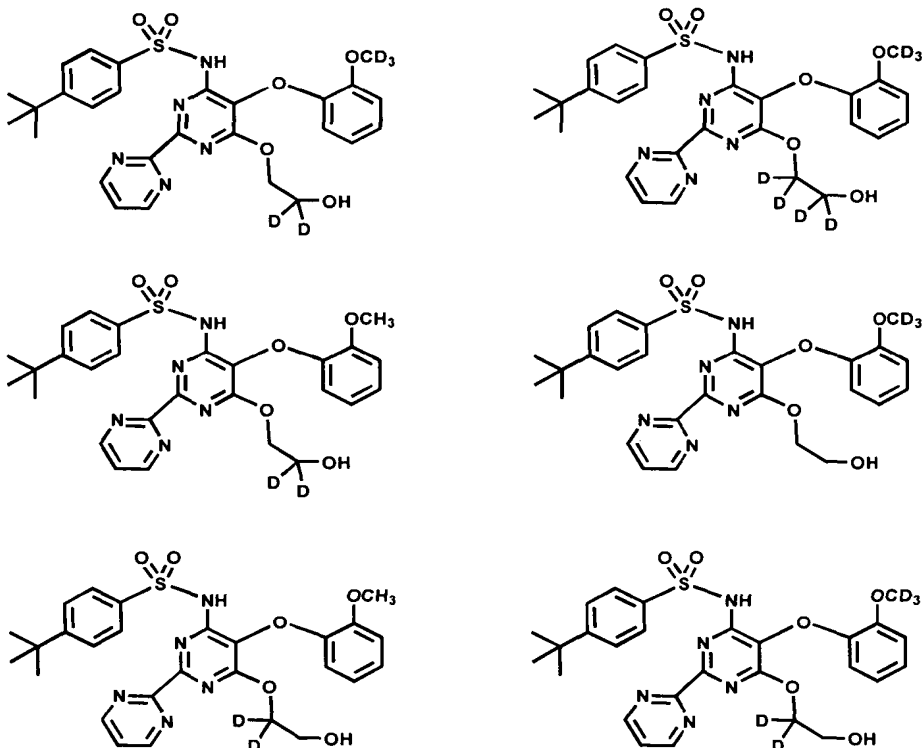
15. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 20%.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 10%.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 5%.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 1%.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:



ou sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou seu pró-farmaco.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que tal composto é substancialmente um enantiômero único, uma mistura de cerca de 90% ou mais do peso de (-)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso de (+)-enantiômero, uma mistura de cerca de 90% ou mais do peso de (+)-enantiômero e cerca de 10% ou menos do peso da (-)-enantiômero, substancialmente diastereômero individual, ou uma mistura de cerca de 90% ou mais do peso de um diastereoisômero individual e cerca de 10% ou menos do peso de qualquer outro diastereômero.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 98%.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 19,

caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 90%.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 50%.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 20%.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 10%.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 5%.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que cada uma de tais posições representadas por d possui enriquecimento com deutério de, pelo menos, 1%.

28. Composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender o composto, conforme definido na reivindicação 1, e um ou mais transportadores farmaceuticamente aceitáveis.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que este compreende ainda um ou mais excipientes de liberação controlada.

30. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que este compreende ainda um ou mais excipientes de liberação não controlada.

31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que a composição é apropriada para administração de infusão intravenosa, oral ou parenteral.

32. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem oral é em tablete ou cápsula.

33. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que o composto é administrado em doses de cerca de 0,5 miligramas a cerca de 1.000 miligramas.

34. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que este compreende ainda outro agente terapêutico.

35. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em antagonistas da endotelina, tratamentos de insuficiência cardíaca congestiva, inibidores de enzima conversora de endotelina (ece), antagonistas de enzima tromboxano, abridores de canais de potássio, inibidores de trombina, inibidores do fator de crescimento, antagonistas do fator de ativação plaquetária (paf), agentes anti-plaquetários, inibidores do fator viia, inibidores do fator xa, inibidores de renina, inibidores de endopeptidase neutra (nep), inibidores vasopepsidase, inibidores de hmg-coa-redutase, inibidores de esqualeno sintetase, fibratos, sequestrantes de ácidos biliares, agentes anti-arteriosclerose, inibidores mtp, bloqueadores dos canais de cálcio, ativadores de canal de potássio, agentes alfa-pde5, agentes beta-pde5, agentes

antiarrítmicos, diuréticos, agentes anti-diabéticos, agonistas ppar-gama, s antagonistas de enzima mineralocorticóide, inibidores ap2, inibidores de proteína tirosina quinase, antiinflamatórios, antiproliferativos, agentes quimioterápicos, imunossuppressores, agentes anticancerígenos, agentes citotóxicos, antimetabólitos, inibidores da proteína transferase farnesila, agentes hormonais, agentes disruptor microtubular, agentes estabilizantes microtubulares, inibidores da topoisomerase, inibidores da proteína transferase prenila, ciclosporinas, inibidores de tnf-alfa, inibidores de ciclooxigenase-2 (cox-2), compostos de ouro e complexos de coordenação de platina.

36. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é um antagonista de endotelina.

37. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o antagonista da endotelina é selecionado a partir do grupo que consiste em pentapéptidos cíclicos, aciltripeptídeos, análogos de hexapeptídeo, derivados de antraquinona, ácidos indanecarboxílico, n-piriminilbenzenosulfonamidas, benzenosulfonamidas, naftalenosulfonamidas, be-18257b; bq-123; pd 156707; l-754; 142; sb 209670; sb 217242; a-127722; tak-044; ambrisentana, bosentana e sitaxsentana.

38. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o antagonista da endotelina é selecionado a partir do antagonista da endotelina identificado no grupo que consiste em de 4341663; ep 743307; ep 733626; ep 713875; ep 682016; ep 658548; ep 633259; ep 628569; ep 617001; ep 601386; ep 555537; ep 552417; ep 526708; ep 510526; ep 496452; ep 436189; gb 2295616; gb 2277446; gb 2276383; gb 2275926; gb 2266890; jp 8059635; jp 7330622; jp 7316188; jp 7258098; jp 7133254; jp 6256261; jp 6122625; u.s. 6,953,780; u.s.

6,946,481; u.s. 6,686,382; u.s. 6,683,103; u.s. 6,852,745; u.s. 6,835,741; u.s. 6,673,824; u.s. 6,670,367; u.s. 6,670,362; u.s. 6,432,994; u.s. 6,248,767; u.s. 5,962,490; u.s. 5,783,705; u.s. 5,594,021; u.s. 5,591,761; u.s. 5,571,821; u.s. 5,514,691; u.s. 5,352,800; u.s. 5,352,659; u.s. 5,334,598; u.s. 5,248,807; u.s. 5,240,910; u.s. 5,198,548; u.s. 5,187,195; u.s. 5,082,838; u.s. 6,080,774; u.s. 5,780,473; u.s. 5,543,521; u.s. 5,965,732; u.s. 5,571,821; u.s. 5,559,105; u.s. 5,541,186; u.s. 5,482,960; u.s. 5,420,123; u.s. 5,389,620; u.s. 5,292,740; wo 96/33190; wo 96/33170; wo 96/31492; wo 96/30358; wo 96/23773; wo 96/22978; wo 96/20177; wo 96/19459; wo 96/19455; wo 96/15109; wo 96/12706; wo 96/11927; wo 96/11914; wo 96/09818; wo 96/08487; wo 96/08483; wo 96/08486; wo 96/07653; wo 96/06095; wo 96/04905; wo 95/35107; wo 95/33752; wo 95/33748; wo 95/26957; wo 95/26716; wo 95/26360; wo 95/15963; wo 95/15944; wo 95/13262; wo 95/12611; wo 95/05376; wo 95/08989; wo 95/08550; wo 95/05374; wo 95/05372; wo 95/04534; wo 95/04530; wo 95/03295; wo 95/03044; wo 94/25013; wo 94/24084; wo 94/21590; wo 94/21259; wo 94/14434; wo 94/03483; wo 94/02474; wo 93/25580; wo 93/23404; wo 93/21219 e wo 93/08799.

39. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é um tratamento insuficiência cardíaca congestiva.

40. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva é selecionado a partir do grupo que consiste em bumetanida, furosemida, torsemida, clortalidona, hctz, amilorida, espironolactona, nitroglicerina, dinitrato de isossorbida, mononitrato de isossorbida, tetranitrato de pentaeritritol molsidomina, alprenolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, timolol, sotalol, nadolol, mepindolol, carteolol, tertatolol, bopindolol, bupranolol, penbutolol, cloranolol, practolol,

metoprolol, atenolol, acebutolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, epanolol, s-atenolol, nebivolol, talinolol, labetalol, carvedilol, amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, lacidipina, nilvadipina, manidipina, barnidipina, lercanidipina, cilnidipina, benidipina, mibefradil, verapamil, galopamil, diltiazem, fendilina, bepridil, lidoflazina, perexilina, aliskiren, remikiren, alacepril, benazepril, captopril, ceranapril, delapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril, zofenopril, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, espironolactona e eplerenona.

41. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto, conforme definido na reivindicação 19, e um ou mais transportadores farmaceuticamente aceitáveis.

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que este compreende ainda um ou mais excipientes de liberação controlada.

43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que este compreende ainda um ou mais excipientes de liberação não controlada.

44. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que a composição é apropriada para administração de infusão intravenosa, oral ou parenteral.

45. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 44, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem oral é em tablete ou cápsula.

46. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 44, caracterizada pelo fato de que o composto é administrado em doses de cerca de 0,5 miligramas a cerca de 1.000 miligramas.

47. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que este compreende ainda outro agente terapêutico.

48. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em antagonistas da endotelina, tratamentos de insuficiência cardíaca congestiva, inibidores de enzima conversora de endotelina (ece), antagonistas de enzima tromboxano, abridores de canais de potássio, inibidores de trombina, inibidores do fator de crescimento, antagonistas do fator de ativação plaquetária (paf), agentes anti-plaquetários, inibidores do fator viia, inibidores do fator xa, inibidores de renina, inibidores de endopeptidase neutra (nep), inibidores vasopectidase, inibidores de hmg-coa-redutase, inibidores de esqualeno sintetase, fibratos, sequestrantes de ácidos biliares, agentes anti-arteriosclerose, inibidores mtp, bloqueadores dos canais de cálcio, ativadores de canal de potássio, agentes alfa-pde5, agentes beta-pde5, agentes antiarrítmicos, diuréticos, agentes anti-diabéticos, agonistas ppar-gama, s antagonistas de enzima mineralocorticóide, inibidores ap2, inibidores de proteína tirosina quinase, antiinflamatórios, antiproliferativos, agentes quimioterápicos, imunossupressores, agentes anticancerígenos, agentes citotóxicos, antimetabólitos, inibidores da proteína transferase farnesila, agentes hormonais, agentes disruptor microtubular, agentes estabilizantes microtubulares, inibidores da topoisomerase, inibidores da proteína transferase prenila, ciclosporinas, inibidores de tnf-alfa, inibidores de ciclooxigenase-2 (cox-2), compostos de ouro e complexos de coordenação de platina.

49. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é um antagonista de endotelina.

50. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 49, caracterizada pelo fato de que o antagonista da endotelina é selecionado a partir do grupo que consiste em pentapéptidos cíclicos, aciltripeptídeos, análogos de hexapeptídeo, derivados de antraquinona, ácidos indanecarboxílico, n-piriminilbenzenosulfonamidas, benzenosulfonamidas, naftalenosulfonamidas, be-18257b, bq-123; pd 156707; l-754; 142; sb 209670; sb 217242; a-127722; tak-044; ambrisentana, bosentana e sitaxsentana.

51. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 49, caracterizada pelo fato de que o antagonista da endotelina é selecionado a partir de um antagonista da endotelina identificado no grupo que consiste em de 4341663; ep 743307; ep 733626; ep 713875; ep 682016; ep 658548; ep 633259; ep 628569; ep 617001; ep 601386; ep 555537; ep 552417; ep 526708; ep 510526; ep 496452; ep 436189; gb 2295616; gb 2277446; gb 2276383; gb 2275926; gb 2266890; jp 8059635; jp 7330622; jp 7316188; jp 7258098; jp 7133254; jp 6256261; jp 6122625; u.s. 6,953,780; u.s. 6,946,481; u.s. 6,686,382; u.s. 6,683,103; u.s. 6,852,745; u.s. 6,835,741; u.s. 6,673,824; u.s. 6,670,367; u.s. 6,670,362; u.s. 6,432,994; u.s. 6,248,767; u.s. 5,962,490; u.s. 5,783,705; u.s. 5,594,021; u.s. 5,591,761; u.s. 5,571821; u.s. 5,514,691; u.s. 5,352,800; u.s. 5,352,659; u.s. 5,334,598; u.s. 5,248,807; u.s. 5,240,910; u.s. 5,198,548; u.s. 5,187,195; u.s. 5,082,838; u.s. 6,080,774; u.s. 5,780,473; u.s. 5,543,521; u.s. 5,965,732; u.s. 5,571,821; u.s. 5,559,105; u.s. 5,541,186; u.s. 5,482,960; u.s. 5,420,123; u.s. 5,389,620; u.s. 5,292,740; wo 96/33190, wo 96/33170; wo 96/31492; wo 96/30358; wo 96/23773; wo 96/22978; wo 96/20177; wo 96/19459; wo 96/19455; wo 96/15109; wo 96/12706; wo 96/11927; wo 96/11914; wo 96/09818; wo

96/08487; wo 96/08483; wo 96/08486; wo 96/07653; wo 96/06095; wo 96/04905; wo 95/35107; wo 95/33752; wo 95/33748; wo 95/26957; wo 95/26716; wo 95/26360; wo 95/15963; wo 95/15944; wo 95/13262; wo 95/12611; wo 95/05376; wo 95/08989; wo 95/08550; wo 95/05374; wo 95/05372; wo 95/04534; wo 95/04530; wo 95/03295; wo 95/03044; wo 94/25013; wo 94/24084; wo 94/21590; wo 94/21259; wo 94/14434; wo 94/03483; wo 94/02474; wo 93/25580; wo 93/23404; wo 93/21219 e wo 93/08799.

52. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é um tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

53. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 52, caracterizada pelo fato de que o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva é selecionado a partir do grupo que consiste em bumetanida, furosemida, torsemida, clortalidona, hctz, amilorida, espironolactona, nitroglicerina, dinitrato de isossorbida, mononitrato de isossorbida, tetranitrato de pentaeritritol molsidomina, alprenolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, timolol, sotalol, nadolol, mepindolol, carteolol, tertatolol, bopindolol, bupranolol, penbutolol, cloranolol, practolol, metoprolol, atenolol, acebutolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, epanolol, s-atenolol, nebivolol, talinolol, labetalol, carvedilol, amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, lacidipina, nilvadipina, manidipina, barnidipina, lercanidipina, cilnidipina, benidipina, mibefradil, verapamil, galopamil, diltiazem, fendilina, bepridil, lidoflazina, perexilina, aliskiren, remikiren, alacepril, benazepril, captopril, ceranapril, delapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril, zofenopril, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, tasosartan, telmisartan, valsartan,

espironolactona e eplerenona.

54. Método para tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de uma desordem mediada pela endotelina em um sujeito, caracterizado por ser pela administração de uma quantidade eficaz terapeuticamente de um composto conforme mencionado na reivindicação 1.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que a desordem mediada pela endotelina é selecionada a partir do grupo que consiste em hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada pela eritropoietina, doenças respiratórias, doenças inflamatórias, doenças oftalmológicas, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana em mulheres de meia idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença pulmonar intersticial, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico e vasoconstrição renal mediada por imunossupressores.

56. Método, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que a desordem mediada pela endotelina é a hipertensão pulmonar.

57. Método, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que a desordem mediada pela endotelina é a insuficiência coronária congestiva.

58. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que a desordem mediada pela endotelina pode ser reduzida, aliviada ou prevenida pela administração de um modulador de receptor de endotelina.

59. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que tal composto possui, pelo menos, uma das seguintes propriedades:

a) diminuição da variação inter-individual dos níveis plasmáticos de tal composto ou seu metabolito, em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

b) aumento dos níveis plasmáticos médios de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

c) diminuição dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos, um metabolito de tal composto por unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

d) aumento dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos, um metabolito de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente; e

e) um aumento do efeito clínico durante o tratamento em tal sujeito por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

60. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que tal composto possui, pelo menos, uma das seguintes propriedades:

a) diminuição da variação inter-individual dos níveis plasmáticos de tal composto ou seu metabolito, em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

b) aumento dos níveis plasmáticos médios de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

c) diminuição dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos, um metabolito de tal composto por unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

d) aumento dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos, um metabolito de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente; e

e) um aumento do efeito clínico durante o tratamento em tal sujeito por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

61. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o método afeta a diminuição do metabolismo do composto por sua unidade de dosagem por, pelo menos, um isoforma do citocromo polimorficamente expresso p_{450} no sujeito, em comparação com o composto correspondente enriquecido não-isotopicamente.

62. Método, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o isoforma de citocromo p_{450} é selecionado a partir do grupo que consiste em cyp2c8, cyp2c9, cyp2c19 e cyp2d6.

63. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que tal composto é caracterizado pela diminuição da inibição de, pelo menos, um isoforma oxidase monoamina ou citocromo p_{450} em tal sujeito por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

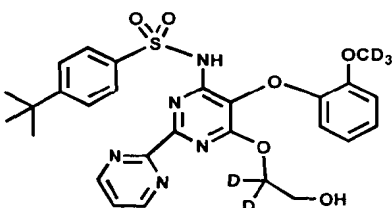
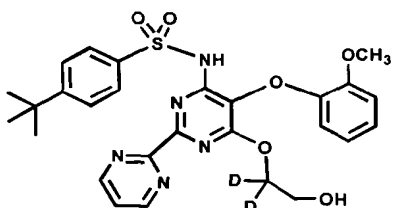
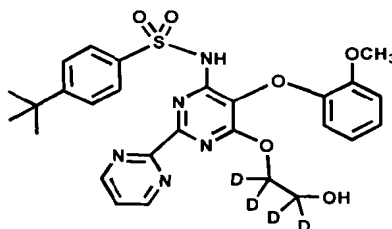
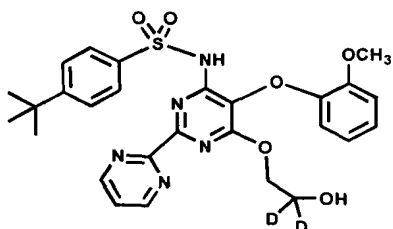
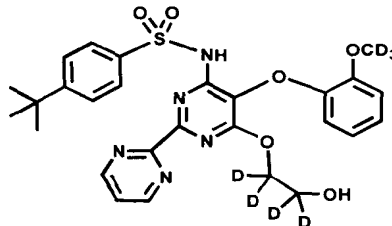
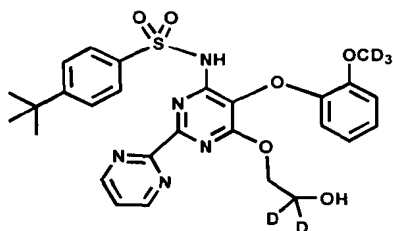
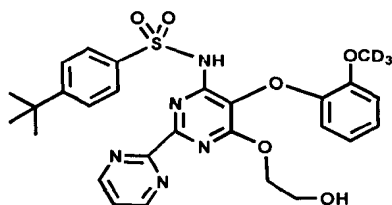
64. Método, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que tal isoforma oxidase monoamina ou citocromo p_{450} é selecionado a partir do grupo que consiste em cyp1a1, cyp1a2, cyp1b1, cyp2a6, cyp2a13, cyp2b6, cyp2c8, cyp2c9, cyp2c18, cyp2c19, cyp2d6, cyp2e1, cyp2g1, cyp2j2, cyp2r1, cyp2s1, cyp3a4, cyp3a5, cyp3a5p1, cyp3a5p2, cyp3a7, cyp4a11, cyp4b1, cyp4f2, cyp4f3, cyp4f8, cyp4f11, cyp4f12, cyp4x1, cyp4z1, cyp5a1, cyp7a1, cyp7b1, cyp8a1, cyp8b1, cyp11a1, cyp11b1, cyp11b2, cyp17, cyp19, cyp21, cyp24, cyp26a1, cyp26b1, cyp27a1, cyp27b1, cyp39, cyp46, cyp51, mao_a

e mao_b .

65. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o método afeta o tratamento da doença, reduzindo ou eliminando uma mudança de deletério em uma extremidade da função hepatobiliar de diagnóstico, em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

66. Método, de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que a extremidade da função hepatobiliar diagnóstico é selecionada a partir do grupo composto de alanina aminotransferase (alt), transaminase glutâmico pirúvica (tgp), aspartato aminotransferase (ast", "sgot), razão alt/ast, aldolase sérica, fosfatase alcalina (alp), níveis de amônia, bilirrubina, gama-glutamyl transpeptidase ("ggtp", " γ -gtp", "gggt"), leucina aminopeptidase (lap), biópsia hepática, ultra-sonografia do fígado, varredura nuclear do fígado, 5'-nucleotidase e proteína do sangue.

67. Método para tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de uma desordem mediada pela endotelina em um sujeito, caracterizado por ser pela administração de uma quantidade eficaz terapêuticamente de um composto selecionado a partir do grupo que consiste em



68. método, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que a desordem mediada pela endotelina é selecionada a partir do grupo que consiste em hipertensão, doença cardiovascular, doença cardíaca, hipertensão pulmonar, hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão mediada pela eritropoietina, doenças respiratórias, doenças inflamatórias, doenças oftalmológicas, doença gastrointestinal, insuficiência renal, choque endotoxina, distúrbio menstrual, condição obstétrica, ferida, laminite, disfunção erétil, menopausa, osteoporose, doença óssea metabólica, transtorno do climatério, desordem associada à redução da função ovariana em mulheres de meia idade, pré-eclâmpsia, administração do trabalho de parto

durante a gravidez, desordem de óxido nítrico atenuada, choque anafilático, doença pulmonar intersticial, insuficiência cardíaca congestiva, choque hemorrágico e vasoconstrição renal mediada por imunossupressores.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que a desordem mediada pela endotelina é a hipertensão pulmonar.

70. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que a desordem mediada pela endotelina é a insuficiência coronária congestiva.

71. Método, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que a desordem mediada pela endotelina pode ser reduzida, aliviada ou prevenida pela administração de um modulador de receptor de endotelina.

72. Método, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que tal composto possui, pelo menos, uma das seguintes propriedades:

a) diminuição da variação inter-individual dos níveis plasmáticos de tal composto ou seu metabolito, em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

b) aumento dos níveis plasmáticos médios de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

c) diminuição dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos, um metabolito de tal composto por unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

d) aumento dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos, um metabolito de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente; e

e) um aumento do efeito clínico durante o tratamento

em tal sujeito por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

73. Método, de acordo com a reivindicação 97, caracterizado pelo fato de que tal composto possui, pelo menos, uma das seguintes propriedades:

a) diminuição da variação inter-individual dos níveis plasmáticos de tal composto ou seu metabolito, em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

b) aumento dos níveis plasmáticos médios de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

c) diminuição dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos, um metabolito de tal composto por unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente;

d) aumento dos níveis plasmáticos médios de, pelo menos, um metabolito de tal composto por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente; e

e) um aumento do efeito clínico durante o tratamento em tal sujeito por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

74. Método, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o método afeta a diminuição do metabolismo do composto por sua unidade de dosagem por, pelo menos, um isoforma do citocromo polimorficamente expresso p₄₅₀ no sujeito, em comparação com o composto correspondente enriquecido não-isotopicamente.

75. Método, de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que o isoforma de citocromo p₄₅₀ é selecionado a partir do grupo que consiste em cyp2c8, cyp2c9, cyp2c19 e cyp2d6.

76. Método, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que tal composto é caracterizado pela diminuição da inibição de, pelo menos, um isoforma oxidase monoamina ou citocromo p_{450} em tal sujeito por sua unidade de dosagem em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

77. Método, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que tal isoforma oxidase monoamina ou citocromo p_{450} é selecionado a partir do grupo que consiste em cyp1a1, cyp1a2, cyp1b1, cyp2a6, cyp2a13, cyp2b6, cyp2c8, cyp2c9, cyp2c18, cyp2c19, cyp2d6, cyp2e1, cyp2g1, cyp2j2, cyp2r1, cyp2s1, cyp3a4, cyp3a5, cyp3a5p1, cyp3a5p2, cyp3a7, cyp4a11, cyp4b1, cyp4f2, cyp4f3, cyp4f8, cyp4f11, cyp4f12, cyp4x1, cyp4z1, cyp5a1, cyp7a1, cyp7b1, cyp8a1, cyp8b1, cyp11a1, cyp11b1, cyp11b2, cyp17, cyp19, cyp21, cyp24, cyp26a1, cyp26b1, cyp27a1, cyp27b1, cyp39, cyp46, cyp51, mao_a e mao_b .

78. Método, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o método afeta o tratamento da doença, reduzindo ou eliminando uma mudança de deletério em uma extremidade da função hepatobiliar de diagnóstico, em comparação com o composto enriquecido não-isotopicamente.

79. Método, de acordo com a reivindicação 78, caracterizado pelo fato de que a extremidade da função hepatobiliar diagnóstico é selecionada a partir do grupo composto de alanina aminotransferase (alt), transaminase glutâmico pirúvica (tgp), aspartato aminotransferase (ast, "sgot), razão alt/ast, aldolase sérica, fosfatase alcalina (alp), níveis de amônia, bilirrubina, gama-glutamil transpeptidase ("ggtp", "γ-gtp", "ggt"), leucina aminopeptidase (lap), biópsia hepática, ultra-sonografia do fígado, varredura nuclear do fígado, 5'-nucleotidase e proteína do sangue.

80. Método de inibição da ligação de uma endotelina a

um receptor et_a ou et_b , caracterizado pelo fato de que compreende o contato do receptor com o composto, conforme mencionado na reivindicação 1.

81. Método, de acordo com a reivindicação 80, caracterizado pelo fato de que a endotelina é endotelina-1, endotelina-2 ou endotelina-3.

82. Método de inibição da ligação de uma endotelina a um receptor et_a ou et_b , caracterizado pelo fato de que compreende o contato do receptor com um composto conforme mencionado na reivindicação 10.

83. Método, de acordo com a reivindicação 82, caracterizado pelo fato de que a endotelina é endotelina-1, endotelina-2 ou endotelina-3.

84. Método de inibição da ligação de uma endotelina a um receptor et_a ou et_b , caracterizado pelo fato de que compreende o contato do receptor com um composto conforme mencionado na reivindicação 19.

85. Método, de acordo com a reivindicação 84, caracterizado pelo fato de que a endotelina é endotelina-1, endotelina-2 ou endotelina-3.

86. Método para modular a atividade mediada pelo receptor de endotelina, caracterizado pelo fato de que compreende o contato com o receptor da endotelina com um composto conforme mencionado na reivindicação 1.

87. Método para modular a atividade mediada pelo receptor de endotelina, caracterizado pelo fato de que compreende o contato com o receptor da endotelina com um composto conforme mencionado na reivindicação 10.

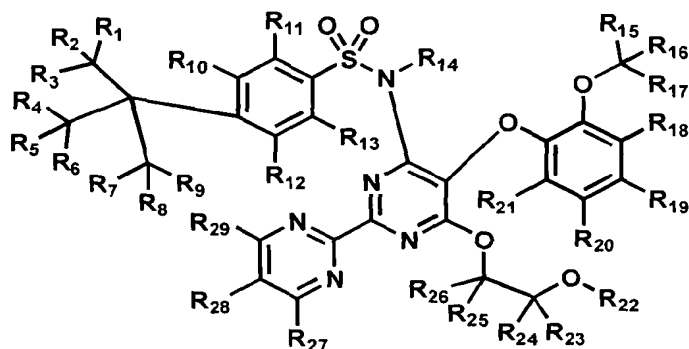
88. Método para modular a atividade mediada pelo receptor de endotelina, caracterizado pelo fato de que compreende o contato com o receptor da endotelina com um

composto conforme mencionado na reivindicação 19.

RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAMENTO, PREVENÇÃO OU MELHORA DE UM OU MAIS SINTOMAS DE UMA DESORDEM MEDIADA PELA ENDOTELINA EM UM SUJEITO, MÉTODO DE INIBIÇÃO DA LIGAÇÃO DE UMA ENDOTELINA A UM RECEPTOR ET_A OU ET_B E MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE MEDIADA PELO RECEPTOR DE ENDOTELINA

São aqui divulgados moduladores de endotelina a base de pirimidina substituída de fórmula I, processos de sua preparação, seus compostos farmacêuticos e seus métodos de uso.



Formula I