



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

(11) PI 0916540-1 B1



(22) Data do Depósito: 15/07/2009

(45) Data de Concessão: 06/10/2020

(54) Título: INIBIDORES DO CANAL DE ÂNION DE SUPERFÍCIE DE PLASMÓDIO COMO AGENTES ANTIMALÁRICOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/554; A61K 31/165; A61K 31/421; A61K 31/4245; A61K 31/433; (...).

(30) Prioridade Unionista: 23/07/2008 US 61/083,000.

(73) Titular(es): THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES.

(72) Inventor(es): SANJAY A. DESAI; AJAY D. PILLAI.

(86) Pedido PCT: PCT US2009050637 de 15/07/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/011537 de 28/01/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/01/2011

(57) Resumo: INIBIDORES DO CANAL DE ÂNION DE SUPERFÍCIE DE PLASMÓDIO COMO AGENTES ANTIMALÁRICOS. São revelados inibidores do canal de ânion de superfície de plasmódio (PSAC) e o uso destes no tratamento ou prevenção de malária em um animal como um ser humano, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um inibidor ou uma combinação de inibidores. Um exemplo de tal inibidor é um composto de fórmula (Iota), Formula (Iota) ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R1 a R7 são como aqui descrito.

**INIBIDORES DO CANAL DE ÂNION DE SUPERFÍCIE DE PLASMÓDIO
COMO AGENTES ANTIMALÁRICOS**

Referência cruzada a pedido relacionado

Este pedido reivindica o benefício de Pedido de
5 Patente Provisório United States No. 61/083.000, depositado
em 23 de julho de 2008, cuja revelação é incorporada por
referência.

Fundamento da invenção

Malária, uma das doenças infecciosas mais importantes
10 do mundo, é transmitida por mosquitos e é causada por
quatro espécies de parasitas *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P.*
vivax, *P. ovale*, *P. malariae*). Os sintomas incluem febre,
calafrios, cefaléia, dores musculares, cansaço, náusea e
vômitos, diarreia, anemia e icterícia. Convulsões, coma,
15 anemia severa e insuficiência renal também podem ocorrer.
Ela permanece como uma causa principal de morte
globalmente, especialmente entre as crianças africanas de
menos que 5 anos de idade. Embora as infecções repetidas
por vários anos levem a imunidade parcial em áreas
20 endêmicas, esses adultos ainda sofrem morbidade
significativa e perda de produtividade. A perda econômica
anual na África devido à malária é estimada em 12 bilhões
de dólares.

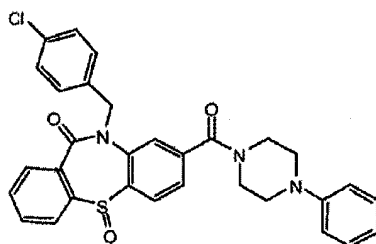
Não há vacina eficaz disponível atualmente para
25 malária. Tratamento tem se baseado, portanto, em fármacos
anti-malária como cloroquina. Devido ao fato de alguns
parasitas da malária terem adquirido resistência a cada
fármaco anti-malária disponível, há um desejo de descobrir
e desenvolver novos fármacos anti-malária.

30 **Breve sumário da invenção**

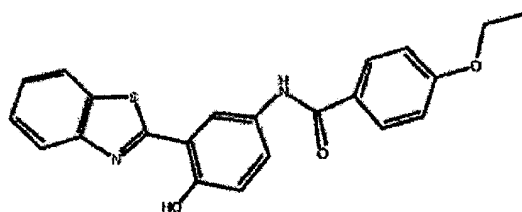
A invenção fornece compostos, composições farmacêuticas e uso para a prevenção ou tratamento de malária em animais que incluem humanos. Os compostos da invenção são representados pelas fórmulas I, IV e V. Os compostos da invenção em combinação com eles próprios ou com outros compostos exibem a capacidade sinérgica de matar parasitas.

Breve descrição das várias visões dos desenhos

A Figura 1 mostra a correlação do efeito inibidor do crescimento do parasita com inibição de PSAC para compostos de acordo com uma modalidade da invenção. A fórmula do composto α é:



A Figura 2 mostra a correlação do efeito inibidor do crescimento do parasita com inibição de PSAC para compostos de acordo com outra modalidade da invenção. A fórmula do composto β é:



A Figura 3A mostra a cinética de lise osmótica medida por lise de PSAC em soluções isotônicas de sorbitol com concentrações micromolares indicadas de furosemida, um antagonista conhecido de PSAC. "A" representa componente A de canal.

A Figura 3B mostra a cinética de lise osmótica mediada por PSAC em soluções isotônicas de cloreto de feniltrimetilamônio ($\text{PhTMA}^+\text{Cl}^-$) com concentrações micromolares indicadas de furosemida. "A" e "B" representam
5 componentes A e B de canal.

A Figura 3C mostra um isobolograma para a morte do parasita por combinações de um antagonista de componente B (composto 18) e um antagonista de componente A (composto 24). Símbolos representam misturas de composto que produzem
10 50% de morte do parasita. A linha sólida representa a linha de morte aditiva. Os pontos de dados abaixo da linha de morte aditiva indicam morte sinérgica do parasita pela combinação de antagonistas.

Descrição detalhada da invenção

15 Durante seu ciclo de aproximadamente 48 horas na hemácea humana (RBC), *P. falciparum* deve aumentar a permeabilidade da hemácea (RBC) a uma ampla escala de solutos. Estudos eletrofisiológicos identificaram o canal de ânion de superfície de plasmódio (PSAC) como o mecanismo
20 molecular dessas alterações. As propriedades funcionais de PSAC diferem daquelas de canais de íon conhecidos. Essas propriedades incluem controle atípico, farmacologia própria, e um perfil de seletividade incomparável. Uma propriedade incomum é a capacidade de PSAC de excluir Na^+
25 em mais de 100.000 vezes em relação a Cl^- , a despeito da permeabilidade ampla do canal a ânions e nutrientes volumosos. Esse nível de exclusão de um soluto pequeno único não foi relatado em outros canais amplamente seletivos; ele é essencial para a sobrevivência do parasita
30 porque uma maior permeabilidade a Na^+ deve produzir lise

osmótica de RBCs infectadas no soro com Na⁺ alto.

PSAC tem um papel central na aquisição de nutriente pelo parasita. Açúcares, aminoácidos, purinas, vitaminas e precursores de biossíntese de fosfolípídeo possuem captação

5 marcadamente aumentada em RBCs infectadas via PSAC. Vários desses solutos têm permeabilidade insignificante em RBCs não infectadas e devem ser fornecidos por via exógena para sustentar o crescimento *in vitro* do parasita. PSAC é conservado em espécies divergentes de plasmódio, como

10 determinado através de estudos de eritrócitos infectados com parasitas da malária de roedor, aves e primatas. O controle do canal, dependência de voltagem, seletividade e farmacologia são todos conservados, sugerindo que PSAC é uma proteína de membrana integral altamente restrita. Sua

15 localização na superfície na membrana do eritrócito oferece vantagens conceituais sobre alvos do parasita no interior da hemácea infectada. A localização exposta de PSAC em RBCs infectadas força o acesso direto a antagonistas no soro e exclui resistência via extrusão do fármaco. Em contraste,

20 fármacos que agem no compartimento do parasita devem cruzar pelo menos três barreiras membranosas para atingir seu alvo; a resistência clínica a cloroquina e mefloquina parece ser ligada a extrusão de seus locais de ação. Quase todos os antagonistas de PSAC disponíveis inibem o

25 crescimento *in vitro* do parasita em concentrações pouco maiores que aquelas necessárias para a inibição do canal.

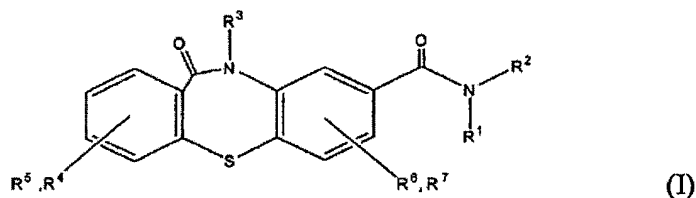
Portanto, a invenção fornece, em uma modalidade, um método de prevenção de malária ou de tratamento de um animal que sofre de malária que compreende a administração

30 ao animal, preferivelmente um humano:

(i) uma quantidade eficaz de um composto de fórmula

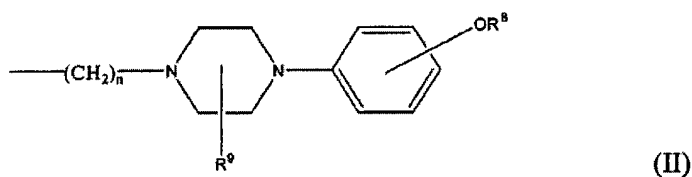
I:

5



em que R¹ é hidrogênio ou alquil e R² é arilalquil, opcionalmente substituído no aril com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil; ou R² é um grupo de fórmula (II):

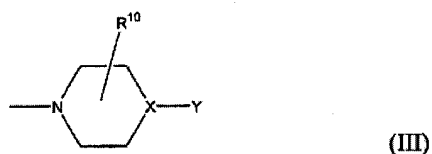
15



em que n = 0 a 6;

ou R¹ e R² juntos com o N ao qual eles são anexados formam um heterociclo de fórmula III:

20



25

em que X é N ou CH; e

Y é aril, alquilaril, dialquilaril, arilalquil, alcoxiaril ou heterocíclico, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil

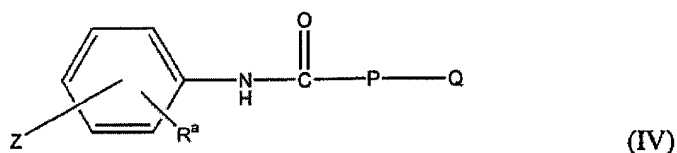
30

e formil; e

R^3 - R^{10} são hidrogênio ou alquil; ou um sal farmacêuticamente aceitável deste;

(ii) uma quantidade eficaz de um composto de fórmula

5 IV:



em que

10 Z é um grupo que tem um ou mais anéis de 4-7 membros, em que pelo menos um dos anéis tem pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em O, S e N; e quando dois ou mais anéis de 4-7 membros estão presentes, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos; em que os

15 anéis são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, alcoxi, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil;

20 R^a é hidrogênio, alquil ou alcoxi;

P é uma ligação, alquil, alcoxi, $(CH_2)_r$ ou $(CH_2O)_s$, em que r e s são independentemente 1 a 6;

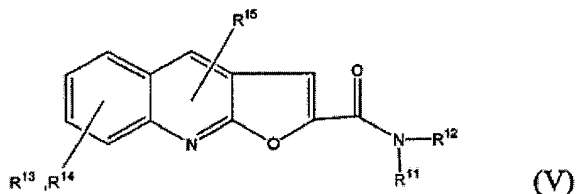
Q é um grupo heterocíclico, um grupo aril ou um grupo heterocíclico aril; cada um deles é opcionalmente

25 substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, alcoxi, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil; e quando P é alquil ou alcoxi, Q é ausente;

30 ou um sal farmacêuticamente aceitável deste;

(iii) uma quantidade eficaz de um composto de fórmula

V:



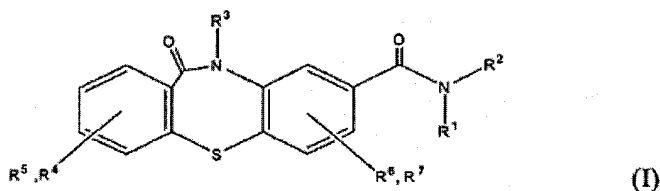
em que R^{11} e R^{12} são independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, alcoxi, halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilamino, aminoalquil, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil;

R^{13} - R^{15} são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquil, halo, alcoxi, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilamino, aminoalquil, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou

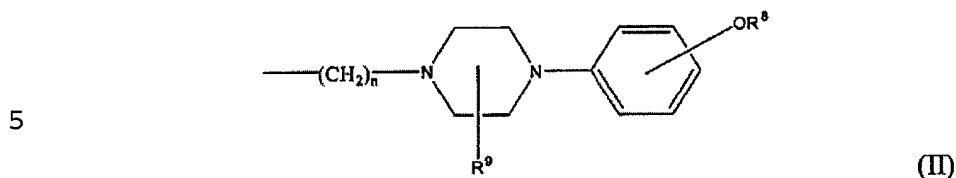
(iv) uma quantidade eficaz de qualquer combinação dos compostos de fórmulas I, IV e V, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

A presente invenção também fornece o uso de (i) um composto de fórmula I:



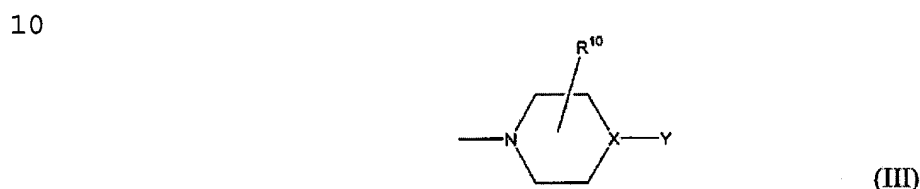
em que R^1 é hidrogênio ou alquil e R^2 é arilalquil, opcionalmente substituído no aril com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil,

alquilamino, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil; ou R^2 é um grupo de fórmula (II):



em que $n = 0$ a 6 ;

ou R^1 e R^2 juntos com o N ao qual eles são anexados formam um heterociclo de fórmula III:

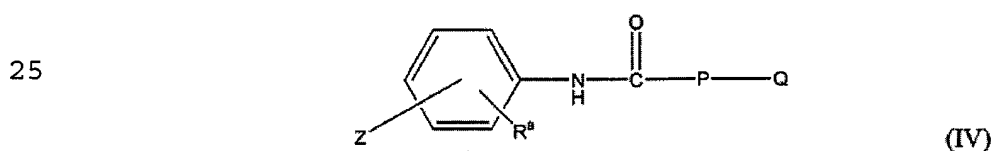


em que X é N ou CH; e

15 Y é aril, alquilaril, dialquilaril, arilalquil, alcoxiaril ou heterocíclico, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil; e

20 R^3 - R^{10} são hidrogênio ou alquil; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

(ii) um composto de fórmula IV:



em que

30 Z é um grupo que tem um ou mais anéis de 4-7 membros, em que pelo menos um dos anéis tem pelo menos um

heteroátomo selecionado do grupo que consiste em O, S e N;
e quando dois ou mais anéis de 4-7 membros estão presentes,
os anéis podem ser fundidos ou não fundidos; em que os
anéis são opcionalmente substituídos com um ou mais
5 substituintes selecionados do grupo que consiste em halo,
hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil,
alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil
e formil;

R^a é hidrogênio, alquil ou alcoxi;

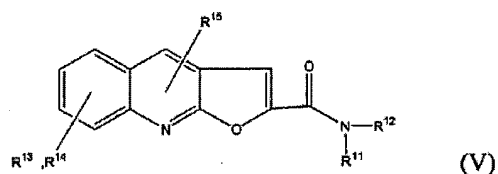
10 P é uma ligação, alquil, alcoxi, $(CH_2)_r$ ou $(CH_2O)_s$, em
que r e s são independentemente 1 a 6;

Q é um grupo heterocíclico, um grupo aril ou um grupo
heterociclil aril; cada um deles é opcionalmente
substituído com um ou mais substituintes selecionados do
15 grupo que consiste em halo, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano,
amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil,
alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil; e

quando P é alquil ou alcoxi, Q é ausente;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

20 (iii) um composto de fórmula V:



25 em que R^{11} e R^{12} são independentemente hidrogênio,
alquil, cicloalquil, ou aril que é opcionalmente
substituído com um ou mais substituintes selecionados do
grupo que consiste em alquil, alcoxi, halo, hidroxi, nitro,
ciano, amino, alquilamino, aminoalquil, alquilcarbonil,
30 alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil;

R^{13} - R^{15} são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquil, halo, alcoxi, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilamino, aminoalquil, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil;

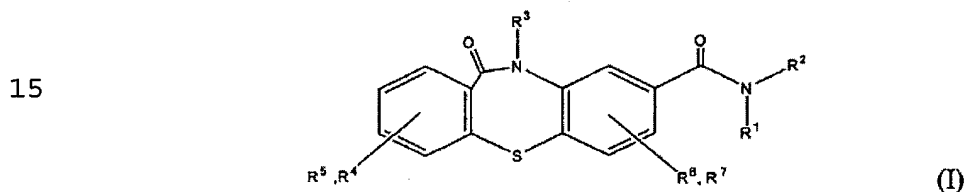
5 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou

(iv) qualquer combinação dos compostos de fórmulas I, IV e V, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes;

na preparação de um medicamento para a prevenção de malária ou tratamento de um animal que sofre de malária.

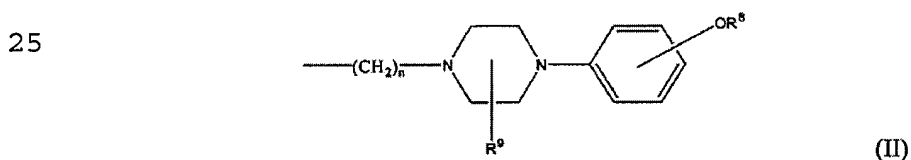
10 A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica que compreende um carreador farmaceuticamente aceitável e

(i) um composto de fórmula I:



em que R^1 é hidrogênio ou alquil e R^2 é arilalquil, opcionalmente substituído no aril com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil; ou R^2 é um grupo de fórmula (II):

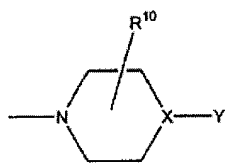
20



em que $n = 0$ a 6;

ou R^1 e R^2 juntos com o N ao qual eles são anexados formam um heterociclo de fórmula III:

30



(III)

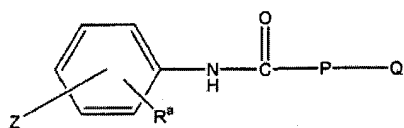
5 em que X é N ou CH; e

Y é aril, alquilaril, dialquilaril, arilalquil, alcoxiaril ou heterocíclico, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcoxicarbonil, aminocarbonil
10 e formil; e

R³-R¹⁰ são hidrogênio ou alquil; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

(ii) um composto de fórmula IV:

15



(IV)

em que

Z é um grupo que tem um ou mais anéis de 4-7 membros, em que pelo menos um dos anéis tem pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em O, S e N; e quando dois ou mais anéis de 4-7 membros estão presentes, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos; em que os anéis são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, alcoxi, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcoxicarbonil, aminocarbonil
25 e formil;

Rᵃ é hidrogênio, alquil ou alcoxi;

30 P é uma ligação, alquil, alcoxi, (CH₂)ᵣ ou (CH₂O)ₛ, em

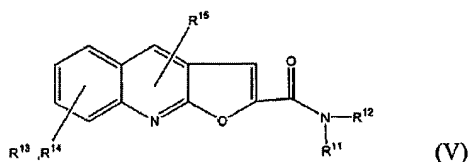
que r e s são independentemente 1 a 6;

Q é um grupo heterocíclico, um grupo aril ou um grupo heterociclil aril; cada um deles é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, alcoxi, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil; e

quando P é alquil ou alcoxi, Q é ausente;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

(iii) um composto de fórmula V:



em que R^{11} e R^{12} são independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, alcoxi, halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilamino, aminoalquil, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil;

R^{13} - R^{15} são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquil, halo, alcoxi, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilamino, aminoalquil, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou

(iv) qualquer combinação dos compostos de fórmulas I, IV e V, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Em referência agora à terminologia aqui usada genericamente, o termo "alquil" significa uma porção alquil linear ou ramificada que contém de, por exemplo, 1 a 12

átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de tais porções incluem metil, etil, propil, isopropil, n-butil, sec-butil, isobutil, tert- butil, pentil, isoamil, hexil, octil, dodecanil, e outros.

O termo "aril" refere-se a uma porção carbocíclica aromática não substituída ou substituída, como comumente entendido na técnica, e inclui aromáticos monocíclicos e policíclicos como, por exemplo, fenil, bifenil, naftil, antracenil, pirenil, e outros. Uma porção aril geralmente contém, por exemplo, de 6 a 30 átomos de carbono, preferivelmente de 6 a 18 átomos de carbono, mais preferivelmente de 6 a 14 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente de 6 a 10 átomos de carbono. Entende-se que o termo aril inclui porções carbocíclicas que são planas e compreendem $4n+2 \pi$ elétrons, de acordo com a regra de Hückel, em que $n = 1, 2$ ou 3 .

O termo "heterocíclico" significa uma porção cíclica que tem um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, enxofre e/ou oxigênio. Preferivelmente, um heterocíclico é um anel monocíclico de 5 ou 6 membros e contém um, dois ou três heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de tais anéis heterocíclicos são pirrolinil, piranil, piperidil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotiofenil e morfolinil.

O termo "alcoxi" abrange grupos alquil lineares ou ramificados que são anexados a um oxigênio de éter. O grupo alquil é o mesmo que o aqui descrito. Exemplos de tais substituintes incluem metoxi, etoxi, t-butoxi, e outros.

O termo "halo", como aqui usado, significa um

substituente selecionado do grupo VIIA, como, por exemplo, flúor, bromo, cloro e iodo.

Para o objetivo da presente invenção, o termo "fundido" inclui um composto policíclico em que um anel
5 contém um ou mais átomos, preferivelmente um, dois ou três átomos, em comum com um ou mais de outros anéis.

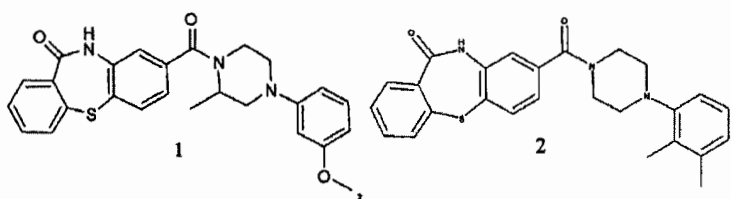
Quando uma escala do número de átomos em uma estrutura é indicada (por exemplo, um C₁₋₁₂, C₁₋₈, C₁₋₆ ou C₁₋₄ alquil, alquilamino etc.), é especificamente contemplado que
10 qualquer subescala ou número individual de átomos de carbono dentro da faixa indicada também pode ser usado. Portanto, por exemplo, uma escala de 1-8 átomos de carbono (por exemplo, C_{1-C₈}), 1-6 átomos de carbono (por exemplo, C_{1-C₆}), 1-4 átomos de carbono (por exemplo, C_{1-C₄}), 1-3
15 átomos de carbono (por exemplo, C_{1-C₃}), ou 2-8 átomos de carbono (por exemplo, C_{2-C₈}), como usados com relação a qualquer grupo químico (por exemplo, alquil, alquilamino etc.) aqui referido, engloba e descreve especificamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e/ou 12 átomos de carbono,
20 como adequado, assim como subescalas destes (por exemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-7 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-9 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-11 átomos de carbono, 1-
25 12 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-7 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-9 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-11 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de
30 carbono, 3-6 átomos de carbono, 3-7 átomos de carbono, 3-8

átomos de carbono, 3-9 átomos de carbono, 3-10 átomos de carbono, 3-11 átomos de carbono, 3-12 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono, 4-7 átomos de carbono, 4-8 átomos de carbono, 4-9 átomos de carbono, 4-10 átomos de carbono, 4-11 átomos de carbono e/ou 4-12 átomos de carbono etc., como adequado).

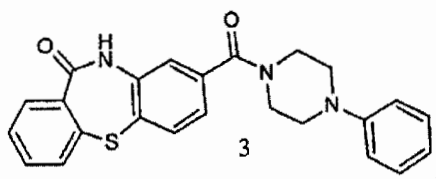
De acordo com uma modalidade da invenção, R^3 na fórmula I é hidrogênio. De acordo com as modalidades acima, R^4 - R^7 na fórmula I são hidrogênio. Em um exemplo, R^1 na fórmula I é hidrogênio e R^2 é um grupo de fórmula II, em que $n = 1$ a 6, preferivelmente $n = 2$ a 4.

De acordo com uma modalidade da invenção, em que R^1 e R^2 juntos com o N ao qual eles são anexados formam um heterociclo de fórmula III. Por exemplo, X na fórmula III é N. De acordo com a invenção, na fórmula III, Y é aril que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, alcoxi, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil. Por exemplo, na fórmula III, Y é fenil, que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, alcoxi, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil; especificamente, Y é fenil ou fenil substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em metil, cloro, flúor e metoxi.

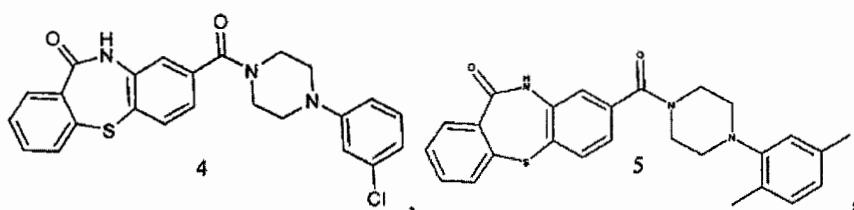
De acordo com qualquer uma das modalidades acima, o composto de fórmula I é:



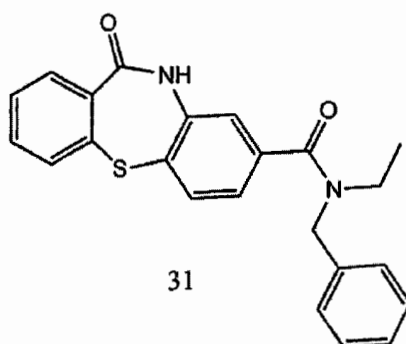
5



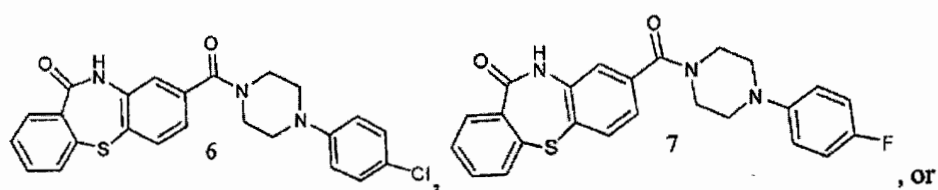
10



15

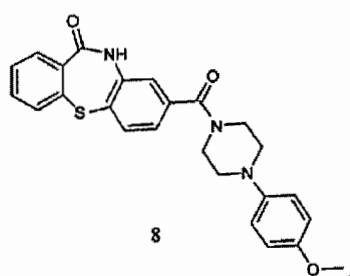


20



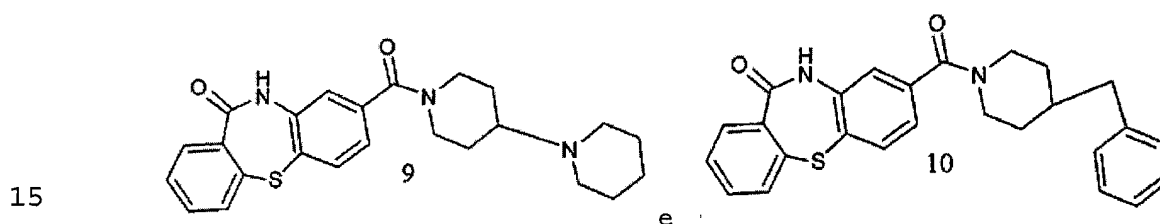
ou

25

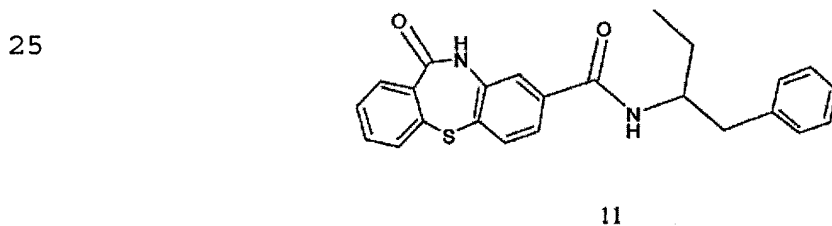


De acordo com outra modalidade da invenção, X na
 30 fórmula III é CH. Em uma modalidade particular, Y é

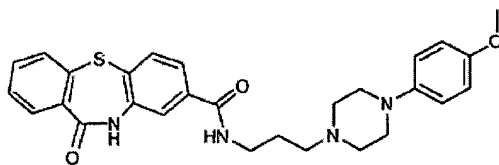
arilalquil ou heterocíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil. Ilustrativamente, Y é benzil ou piperidinil, que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil. Exemplos de compostos específicos de fórmula I são:



Em outra modalidade da invenção, R^1 na fórmula I é hidrogênio e R^2 é arilalquil, opcionalmente substituído no aril com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil e formil. Como um exemplo, R^2 é arilalquil, por exemplo, fenilalquil como fenil butil. Um exemplo específico de tal composto de fórmula I é:



De acordo com uma modalidade da invenção, um exemplo específico de um composto de fórmula II é:



De acordo com outra modalidade da invenção, no
 5 composto de fórmula IV, P é uma ligação ou $(CH_2O)_s$ e Q é um
 grupo heterocíclico, um grupo aril ou um grupo heterociclí-
 aril, cada um deles sendo opcionalmente substituído com um
 ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em
 halo, hidroxí, alcoxi, nitro, ciano, amino, alquil,
 10 aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil,
 aminocarbonil e formil.

De acordo com uma modalidade, em que Z é um grupo que
 tem um ou mais anéis de 4-7 membros, em que pelo menos um
 dos anéis tem pelo menos um heteroátomo selecionado do
 15 grupo que consiste em O, S e N; e quando dois ou mais anéis
 de 4-7 membros estão presentes, eles podem ser fundidos ou
 não fundidos; em que os anéis são opcionalmente
 substituídos com um ou mais substituintes selecionados do
 grupo que consiste em halo, hidroxí, alcoxi, nitro, ciano,
 20 amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil,
 alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil.

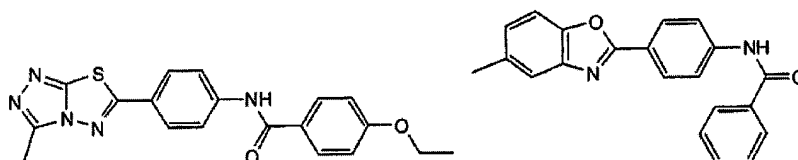
Na modalidade acima, Z é um grupo que tem um ou dois
 anéis de 4-7 membros, em que pelo menos um dos anéis tem
 pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste
 25 em O, S e N; e quando dois anéis de 4-7 membros estão
 presentes, eles podem ser fundidos ou não fundidos; em que
 os anéis são opcionalmente substituídos com um ou mais
 substituintes selecionados do grupo que consiste em halo,
 hidroxí, alcoxi, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil,
 30 alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil

e formil.

Em uma modalidade específica da fórmula IV, Q é um grupo aril, opcionalmente substituído com um grupo alcoxi, ou Q é um grupo heterocíclico que é saturado ou insaturado.

5 Por exemplo, Q é aril como fenil ou naftil.

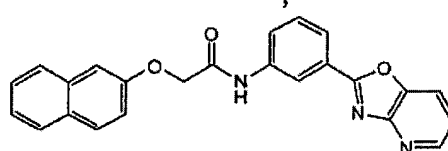
Exemplos de compostos de fórmula IV são:



10

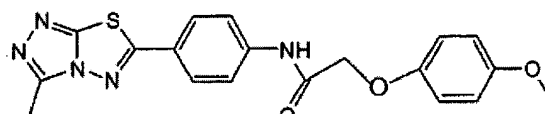
13

14



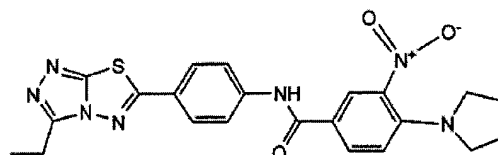
15

15

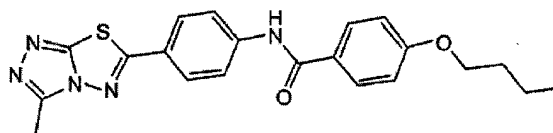


16

20

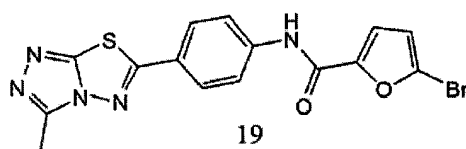


17



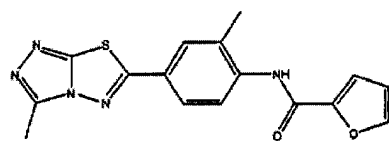
18

25



19

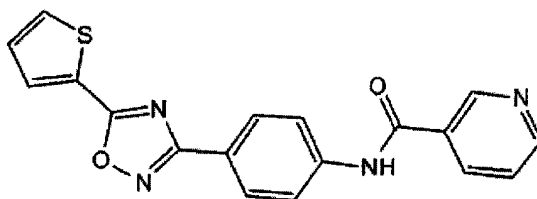
e



20.

De acordo com uma modalidade da invenção, no composto
30 de fórmula IV, Q é um grupo heteroaromático, por exemplo,

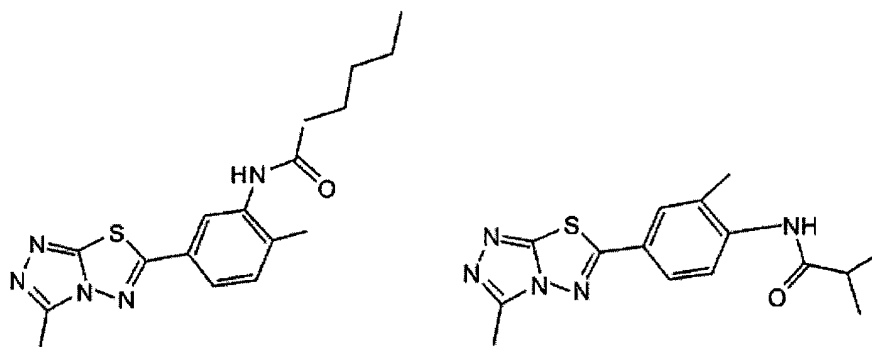
piridil. Um exemplo de tal composto é:



21

De acordo com outra modalidade da invenção, no composto de fórmula IV, P é um grupo alquil e Q é ausente.

Exemplos de tais compostos são:



22

e

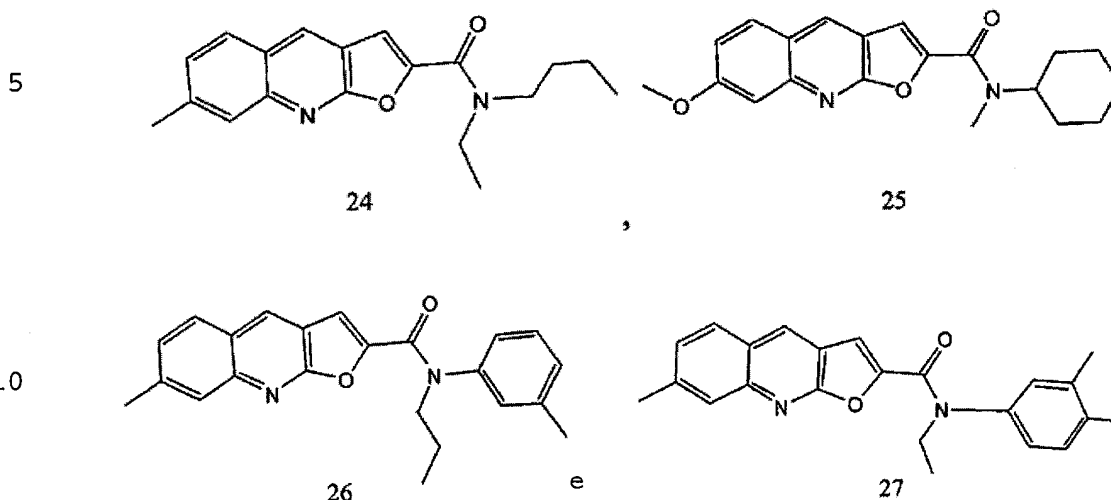
23

De acordo com outra modalidade da invenção, no composto de fórmula V, R^{13} é alquil ou alcoxi, e R^{14} e R^{15} são hidrogênio. Em uma modalidade particular, R^{13} é metil ou metoxi.

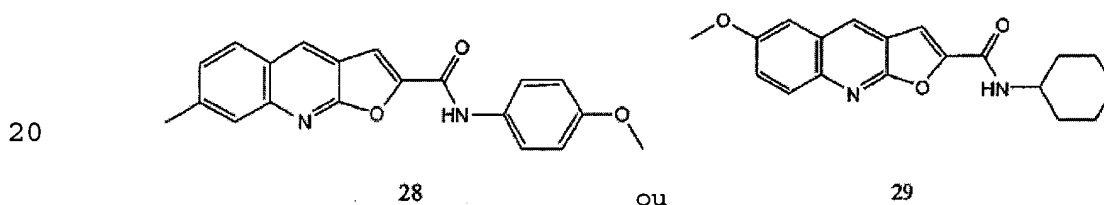
Nas modalidades acima do composto de fórmula V, especificamente, R^{11} é alquil e R^{12} é alquil, cicloalquil ou aril, em que o referido aril é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, alcoxi, halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilamino, aminoalquil, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil. Em uma modalidade particular, R^{12} é alquil, cicloalquil ou aril, em que o

referido aril é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes de alquil e/ou alcoxi.

Exemplos de compostos de fórmula V são:



De acordo com uma modalidade da invenção, no composto de fórmula V, R^{11} é hidrogênio e R^{12} é cicloalquil ou aril, que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes alquil e/ou alcoxi. Exemplos de compostos de fórmula V são:

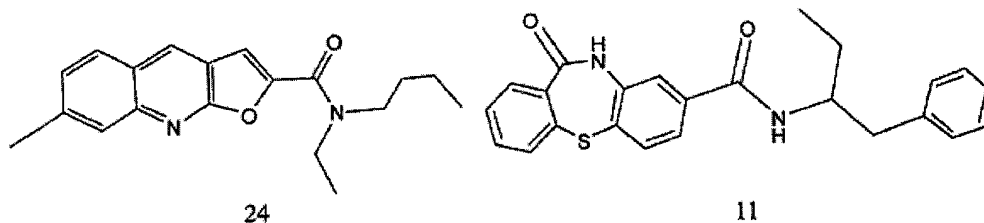


De acordo com a invenção, uma quantidade eficaz de quaisquer compostos em combinação adequados pode ser administrada; por exemplo, uma combinação de compostos de fórmulas I e IV, compostos de fórmulas I e V, compostos de fórmulas IV e V, ou compostos de fórmulas I, IV e V, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, é administrada. Uma característica notável da invenção é que ela fornece morte intensificada por sinergia do parasita, quando uma combinação de dois ou mais compostos é empregada. A

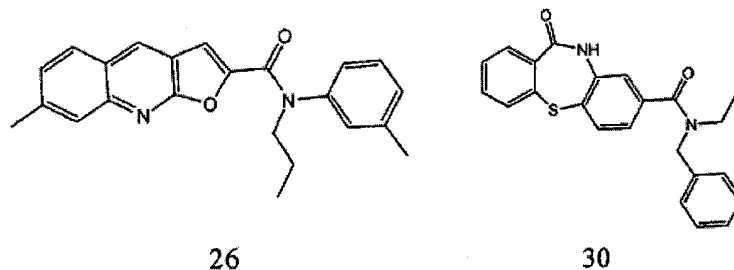
extensão da morte é maior que a soma das mortes individuais.

De acordo com a invenção, vantajosamente, um composto selecionado do grupo que consiste em:

5



10

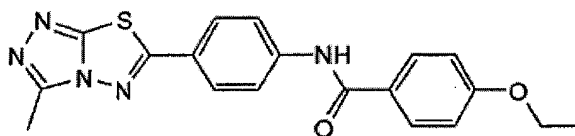


e

15

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste é administrado em combinação com

20

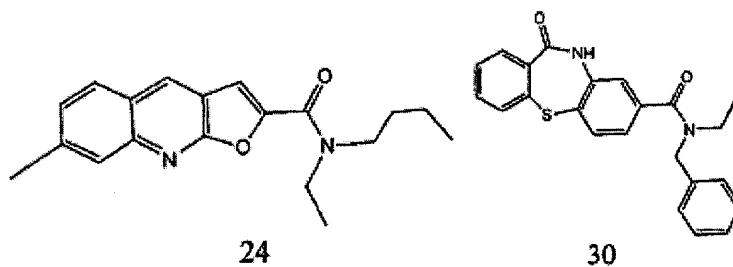


13

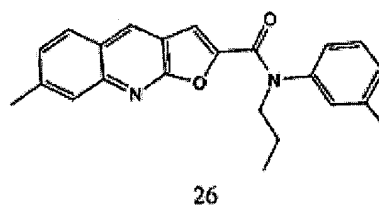
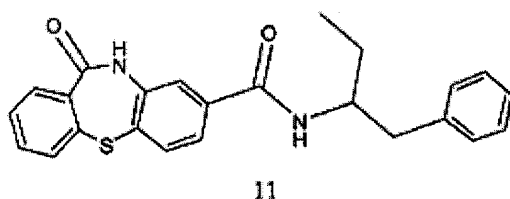
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

De acordo com modalidades da invenção, um composto selecionado do grupo que consiste em:

25

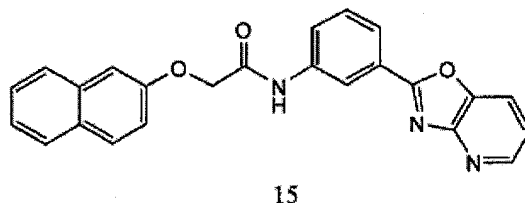


30



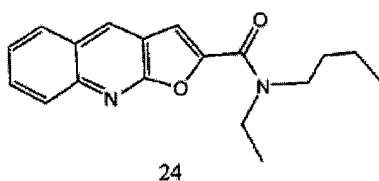
e

5 ou um sal farmacêuticamente aceitável deste é
administrado em combinação com



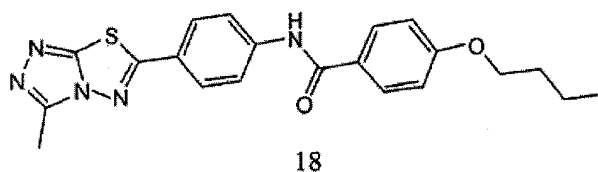
10

ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.
De acordo com uma modalidade da invenção,



15

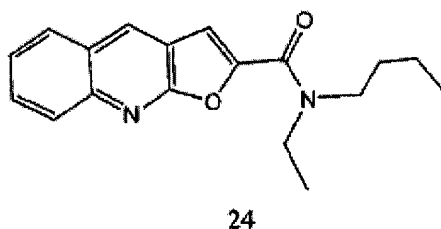
ou um sal farmacêuticamente aceitável deste é
administrado em combinação com



20

ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.
De acordo com uma modalidade da invenção,

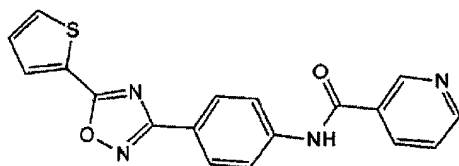
25



30

ou um sal farmacêuticamente aceitável deste é

administrado em combinação com

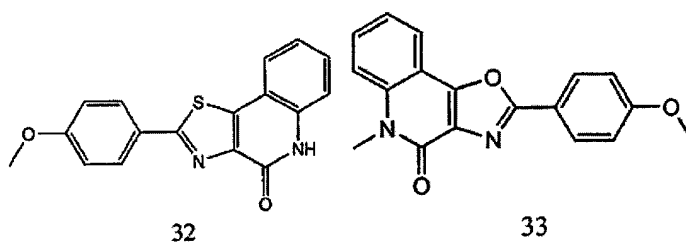


5

21

ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

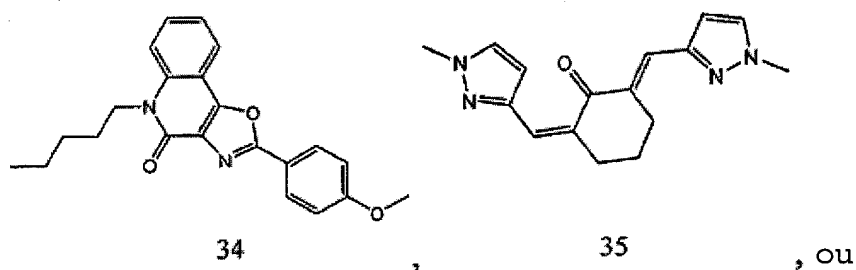
De acordo com uma modalidade da invenção, qualquer um dos compostos acima descritos pode ser administrado
10 vantajosamente em combinação, ou seja, simultaneamente ou seqüencialmente, com um composto adicional de fórmula:



15

32

33

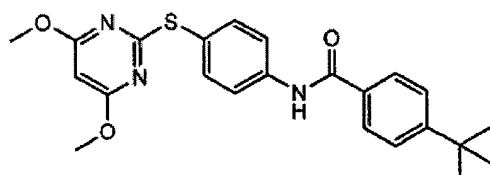


20

34

35

, ou



25

36

em que esses compostos adicionais não são parte da
30 fórmula I, IV ou V.

Os compostos da invenção podem ser preparados por métodos adequados, como seria conhecido por aqueles habilitados na técnica, ou obtidos a partir de fontes comerciais como ChemDiv Inc., San Diego, CA, ou Peakdale
5 Molecular Limited, High Peak, England. Veja também WO 00/27851 e Patentes US Nos. 6.602.865 e 2.895.956.

Os carreadores farmacêuticamente aceitáveis aqui descritos, por exemplo, veículos, adjuvantes, excipientes ou diluentes, são bem conhecidos por aqueles habilitados na
10 técnica e são prontamente disponíveis ao público. É preferível que o carreador farmacêuticamente aceitável seja um que é quimicamente inerte aos compostos ativos e um que não tenha efeitos colaterais prejudiciais ou toxicidade sob as condições de uso.

15 A escolha de carreador será determinada em parte pelo agente ativo particular, bem como pelo método particular usado para administrar a composição. Portanto, há uma ampla variedade de formulações adequadas da composição farmacêutica da presente invenção. As formulações a seguir
20 para administração oral, em aerossol, parenteral, subcutânea, intravenosa, intra-arterial, intramuscular, interperitoneal, intratecal, retal e vaginal são apenas exemplos, e não são, de qualquer modo, limitantes.

Formulações adequadas para administração oral podem
25 consistir em: (a) soluções líquidas, como uma quantidade eficaz do composto dissolvido em diluentes, como água, solução salina ou suco de laranja; (b) cápsulas, sachês, comprimidos, losangos e pastilhas, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, como
30 sólidos ou grânulos; (c) pós; (d) suspensões em um líquido

adequado; e (e) emulsões adequadas. As formulações líquidas podem incluir diluentes, como água e álcool, por exemplo, etanol, álcool benzílico e álcoois de polietileno, com ou sem a adição de um tensoativo, agente de suspensão ou agente emulsificante farmacêuticamente aceitável. As formas em cápsula podem ser do tipo de gelatina comum de casca macia ou dura, contendo, por exemplo, tensoativos, lubrificantes e preenchedores inertes, como lactose, sacarose, fosfato de cálcio e amido de milho. As formas de comprimido podem incluir um ou mais de lactose, sacarose, manitol, amido de milho, amido de batata, ácido algínico, celulose microcristalina, acácia, gelatina, goma guar, dióxido de silício coloidal, croscarmellose sódica, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, ácido esteárico, e outros excipientes, colorantes, diluentes, agentes de tamponamento, agentes desintegrantes, agentes umectantes, conservantes, agentes flavorizantes e carreadores farmacologicamente compatíveis. As formas em losangos podem compreender o ingrediente ativo em um sabor, comumente sacarose e acácia ou tragacanto, bem como pastilhas que compreendem o ingrediente ativo em uma base inerte, como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia, emulsões, géis, e outros que contêm, além do ingrediente ativo, tais carreadores como são conhecidos na técnica.

Os compostos da presente invenção, isoladamente ou em combinação com outros componentes adequados, podem ser feitos em formulações de aerossol a serem administradas por meio de inalação. Essas formulações de aerossol podem ser colocadas em propelentes pressurizados aceitáveis, como diclorodifluormetano, propano, nitrogênio, e outros. Elas

também podem ser formuladas como fármacos para preparações não pressurizadas, como em um nebulizador ou um atomizador.

As formulações adequadas para administração parenteral incluem soluções de injeção aquosas e não aquosas, estéreis isotônicas, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor, e suspensões ésteres aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão, solubilizantes, agentes espessantes, estabilizantes e conservantes. O composto pode ser administrado em um diluente fisiologicamente aceitável em um carreador farmacêutico, como um líquido estéril ou mistura de líquidos, incluindo água, solução salina, dextrose aquosa e soluções de açúcar relacionadas, um álcool, como etanol, isopropanol, ou hexadecil álcool, glicóis, como propileno glicol ou polietileno glicol, cetais de glicerol, como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, como poli(etilenoglicol) 400, um óleo, um ácido graxo, um éster de ácido graxo ou glicerídeo, ou um glicerídeo de ácido graxo acetilado com ou sem a adição de um tensoativo farmacêuticamente aceitável, como um sabão ou um detergente, agente de suspensão, como pectina, carbômeros, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou carboximetilcelulose, ou agentes emulsificantes e outros adjuvantes farmacêuticos.

Óleos que podem ser usados em formulações parenterais incluem óleos de petróleo, animal, vegetal, ou sintéticos. Exemplos específicos de óleos incluem óleo de amendoim, soja, gergelim, algodão, milho, oliva, vaselina e mineral. Ácidos graxos adequados para uso em formulações parenterais

incluem ácido oléico, ácido esteárico e ácido isosteárico. Etil oleato e isopropil miristato são exemplos de ésteres de ácido graxo adequados. Sabões adequados para uso em formulações parenterais incluem metal alcalino graxo, amônio e sais de trietanolamina, e detergentes adequados incluem (a) detergentes catiônicos como, por exemplo, dimetil dialquil amônio haletos, e alquil piridínio haletos, (b) detergentes aniônicos como, por exemplo, alquil, aril e olefina sulfonatos, alquil, olefina, éter e monoglicerídeo sulfatos, e sulfossuccinatos, (c) detergentes não iônicos como, por exemplo, óxidos graxos de amina, alcanolamidas de ácido graxo e copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfotéricos como, por exemplo, alquil-beta-aminopropionatos, e sais de amônio quaternário de 2-alquil-imidazolina, e (3) misturas destes.

As formulações parenterais terão tipicamente de cerca de 0,5 a cerca de 25% por peso do ingrediente ativo em solução. Conservantes e tampões adequados podem ser usados em tais formulações. Para minimizar ou eliminar irritação no local da injeção, tais composições podem conter um ou mais tensoativos não iônicos que têm um equilíbrio de hidrofília-lipofília (HLB) de cerca de 12 a cerca de 17. A quantidade de tensoativo em tais formulações varia de cerca de 5 a cerca de 15% por peso. Os tensoativos adequados incluem ésteres de ácido graxo de polietileno sorbitano, como monooleato de sorbitano e os adutos de alto peso molecular de óxido de etileno com uma base hidrofóbica, formada pela condensação de óxido de propileno com propileno glicol. As formulações parenterais podem ser

apresentadas em recipientes selados de dose unitária de multidose, como ampolas e frascos, e podem ser estocadas em uma condição liofilizada que requer apenas a adição do carreador líquido estéril, por exemplo, água, para
5 injeções, imediatamente antes do uso. As soluções e suspensões de injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis do tipo previamente descrito.

Os compostos da presente invenção podem ser
10 confeccionados em formulações injetáveis. Os requisitos para os carreadores farmacêuticos eficazes para composições injetáveis são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Veja *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers,
15 eds., páginas 238-250 (1982), e *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., páginas 622-630 (1986).

Adicionalmente, os compostos da presente invenção podem ser feitos em supositórios por mistura com várias bases, como bases emulsificantes ou bases hidrossolúveis.
20 As formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou fórmulas em spray que contêm, além do ingrediente ativo, tais carreadores como são conhecidos na técnica como sendo adequados.

25 Os carreadores adequados e suas formulações são também descritos em A.R. Gennaro, ed., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (19th ed.), Mack Publishing Company, Easton, PA (1995).

O composto da invenção ou uma composição deste pode
30 ser potencialmente administrado como um sal

farmaceuticamente aceitável de adição ácida, de adição básica ou neutralizado, formado por reação com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido hidrobrômico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiociânico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, e ácidos orgânicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico e ácido fumárico, ou por reação com uma base inorgânica, como hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, hidróxido de potássio, e bases orgânicas, como mono-, di-, triálquil, e aril aminas e etanolaminas substituídas. A conversão a um sal é realizada por tratamento do composto de base com pelo menos uma quantidade estequiométrica de um ácido adequado. Tipicamente, a base livre é dissolvida em um solvente orgânico inerte como éter dietílico, acetato de etila, clorofórmio, etanol, metanol, e outros, e o ácido é adicionado em um solvente similar. A mistura é mantida em uma temperatura adequada (por exemplo, entre 0°C e 50°C). O sal resultante precipita espontaneamente ou pode ser retirado da solução com um solvente menos polar.

As formas neutras dos compostos podem ser geradas por contato do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto parente na maneira convencional. A forma parente do composto difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas, como solubilidade em solventes polares, mas ao contrário os sais são equivalentes à forma parente do composto para os objetivos da presente invenção.

A quantidade ou dose de um composto da invenção ou um sal deste, ou uma composição deste, deve ser suficiente

para afetar uma resposta terapêutica ou profilática no mamífero. A dose adequada dependerá de vários fatores. Por exemplo, a dose também será determinada pela existência, natureza e extensão de quaisquer efeitos colaterais adversos que devem acompanhar a administração de um composto ou sal particular. Finalmente, o médico decidirá a dosagem do composto da presente invenção com o qual tratar cada paciente individual, levando em consideração uma variedade de fatores, como idade, peso corporal, saúde geral, dieta, sexo, composto ou sal a ser administrado, via de administração, e a severidade da condição sendo tratada. As doses típicas devem ser, por exemplo, 0,1 mg a 1 g diariamente, como 5 mg a 500 mg diariamente.

O exemplo a seguir também ilustra a invenção, mas não deve ser interpretado como limitante do seu escopo.

EXEMPLO 1

Esse exemplo demonstra a metodologia empregada para identificar antagonistas de PSAC e caracterizar suas interações com PSAC. As metodologias incluem, sem limitação, seleção de alto rendimento de antagonistas, eletrofisiologia, e ensaios de inibição de crescimento *in vitro* de parasitas.

Uma seleção de alto rendimento para antagonistas do canal de ânion de superfície de plasmódio (PSAC) foi desenvolvida. Essa seleção é baseada em um ensaio quantitativo de dispersão de luz para a atividade de PSAC (Wagner e cols., *Biophys. J.* 84:116 (2003)). Esse ensaio de dispersão de luz mede alterações na turvação resultantes de inchaço osmótico e lise de células infectadas com *P. falciparum* em solutos com alta permeabilidade através de

PSAC, mas permeabilidade insignificante em eritrócitos não infectados.

Culturas *in vitro* síncronas de *P. falciparum* (isolado Indo 1) foram coletadas no estágio de trofozoíta maduro e enriquecidas a > 95% parasitemia por centrifugação de gradiente de densidade de percoll-sorbitol. As células foram lavadas e ressuspensas em tampão de fosfato (150 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄, pH 7,5). A suspensão de células foi então colocada em placas de 384, 1.536 ou 3.456 cavidades. Os compostos individuais (soluções de estoque de DMSO) foram colocados a partir de bibliotecas de moléculas pequenas aleatórias em cada cavidade. A lise osmótica foi iniciada pela adição de 280 mM sorbitol, 20 mM Na-HEPES, pH 7,4 a pelo menos quatro vezes o volume da suspensão original de células. Os controles positivo e negativo de placa foram tampão de fosfato com 2 mM furosemida e sorbitol sem composto, respectivamente. As leituras de transmissão foram realizadas em intervalos de tempo a 700-750 nm, baseado no formato da placa. Hematócrito, volume total, concentrações finais do composto e DMSO, e tempo para cada leitura foram otimizados, gerando estatística Z' maior que 0,7, em que um ensaio perfeito livre de ruído teve um Z' de 1,0 (Zhang e cols., *J. Biomol. Screen.* 4:67 (1999)). Leituras pelo tempo nesse ensaio de ponto final permitiram a estimativa precisa da afinidade antagonista em um formato de alto rendimento. As taxas de re-teste para os *hits* foram geralmente > 95%.

Os antagonistas de PSAC identificados foram confirmados e o mecanismo de ação determinado com registros anexados a célula e registros *patch-clamp* de célula inteira

em eritrócitos humanos infectados com *P. falciparum*. Esses foram obtidos como descrito em (Alkhalil e cols., *Blood* 104:4.279 (2004)) com o uso de soluções de banho simétrico e de pipeta de 1.000 mM colina-Cl, 115 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 5 mM CaCl₂, 20 mM Na-HEPES, pH 7,4. Essa solução hipertônica aumentou a proporção de sinal para ruído para detecção de PSAC simples por permissão de taxas maiores de fluxo de Cr através de canais abertos e por redução de ruído elétrico a partir da pipeta. Os registros usaram pipetas de quartzo com diâmetros de ponta < 0,5 µm e resistências de 1-3 MΩ na solução de registro. As resistências dos selos foram >100Ω. Antagonistas foram adicionados aos compartimentos de banho ou pipeta para determinar o mecanismo de inibição de PSAC, com o agente realizando a inibição da face intracelular ou extracelular, e estequiometria de interação com PSAC. Todos os registros foram filtrados em passagem baixa a 5 kHz (Bessel de 8-polos) e digitalizados a 100 kHz. Todos os histogramas de ponto e outras análises foram realizados com código *home-written*.

A morte do parasita por antagonistas de PSAC identificados foi avaliada com o uso de um ensaio de fluorescência baseado em *SYBR Green* para ácido nucleico do parasita em formato de 96 cavidades. Culturas síncronas do parasita foram semeadas a 0,2 - 0,5% parasitemia e 5% hematócrito em RPMI 1640 suplementado com 25 mM HEPES, 2-10% soro, 50 mg/L hipoxantina, e antagonistas de PSAC em concentrações selecionadas. As culturas foram mantidas por 3 dias a 37°C em 5% O₂, 5% CO₂. As placas foram então submetidas a congelamento-descongelamento antes da adição

de SYBR Green I em duas vezes a concentração final recomendada pelo fabricante, incubação no escuro por 30 minutos, e medição da fluorescência (excitação/emissão a 485/528 nm). Para cada concentração de antagonista, a média de medições em triplicata foi calculada depois da subtração da fluorescência de base de culturas mortas por 20 μM cloroquina, um agente antimalárico conhecido.

A Tabela 1 mostra os dados de inibição do crescimento e dados de inibição de PSAC para os compostos da invenção de acordo com as modalidades da invenção.

Tabela 1

Número do composto	IC ₅₀ de inibidor do crescimento <i>in vitro</i> (μM)	IC ₅₀ de inibição de PSAC (μM)
11	3,00	0,08
10	3,01	0,82
9	6,90	1,85
2	1,00	0,13
5	1,33	0,72
3	0,67	0,07
13	3,85	0,60
22	21,46	55,00
19	2,74	2,99
18	2,14	0,26
16	4,98	2,17
23	36,73	55,00
20	21,59	58,00
17	39,01	8,22
15	6,00	
21	10,00	
24	9,00	0,09

25	4,00	0,03
26	6,90	0,03
32	3,00	0,03
33	> 20	0,08
34	15,00	0,17

As Figuras 1 e 2 mostram que a inibição do crescimento do parasita está correlacionada com a inibição de PSAC para os compostos de acordo com as modalidades da invenção.

O segundo tipo de estudo de validação de alvo envolveu a inibição do crescimento por combinações de duas categorias distintas de antagonistas de PSAC. Essas categorias de antagonista foram identificadas nas duas seleções de alto rendimento separadas. As duas seleções diferiram no soluto permeante usado para produzir lise osmótica mediada por PSAC e foram baseadas em diferenças na afinidade inibidora identificadas através de estudos de pesquisa básicos de PSAC. Embora a captação de sorbitol por meio de PSAC seja inibida de modo eficaz em 200 μ M furosemida (Figura 3A), a captação de feniltrimetil amônio (PhTMA⁺) requer concentrações significativamente maiores de furosemida e de outros antagonistas conhecidos (Figura 3B). Estudos biofísicos que incluíram transporte de misturas de soluto de permeação, efeitos da temperatura e correlatos eletrofisiológicos sugerem que essa observação reflete duas vias separadas que os solutos podem ter através do PSAC. Aqui, essas vias são referidas como componentes de canal "A" e "B". As duas seleções de alto rendimento foram, portanto, projetadas para identificar inibidores específicos de cada componente.

A Figura 3C é um isoblograma para morte do parasita

por combinações de composto 18 (um antagonista de componente B) e composto 24 (um antagonista de componente A). Os símbolos representam misturas de composto que produzem 50% de morte do parasita. A linha sólida representa a linha de morte aditiva. Os pontos de dados são todos abaixo da linha sólida, indicando morte sinérgica do parasita por essa combinação.

A Tabela 2 mostra resultados de estudos *in vitro* de inibição do crescimento do parasita que usa combinações de dois antagonistas de componente A (acima da linha divisora horizontal), dois antagonistas de componente B (direita da linha divisora vertical), ou misturas que usam um antagonista para cada componente (quadrante esquerdo inferior). As mortes do parasita aditiva e sinérgica são indicadas por "Ad" e "S", respectivamente.

Tabela 2.

		Comp. A								Comp. B		
Composto		24	31	11	35	26	32	33	34	25	21	13
Comp. A	31	Ad										
	11	Ad	Ad									
	35											
	26	Ad	Ad	Ad								
	32			Ad								
	33			Ad								
	34			Ad								
	25	S	S	S		S						
Comp. B	21	S	Ad			Ad				Ad		
	13	S	S	S		S	S	S	S	Ad	Ad	
	16	S			S							
	36	S	Ad									

Embora os antagonistas de ambas as seleções matem parasitas em baixas concentrações micromolares quando

aplicados individualmente, houve uma marcante morte sinérgica quando um antagonista de componente A foi combinado com um antagonista de componente B (Fig. 3C). Múltiplas permutas de combinações de antagonista foram
5 avaliadas. Apesar do uso de vários diferentes *scaffolds* químicos, esses experimentos revelaram que quase todas as combinações que inibem ambos os componentes do canal produzem morte sinérgica do parasita. Em contraste, as combinações que usam dois antagonistas do mesmo componente
10 de canal produziram apenas morte aditiva do parasita (Tabela 2). Esses achados fornecem validação independente de PSAC como um alvo de fármaco e sustentam nosso modelo biofísico de transporte por meio de duas vias através do canal.

15 Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patente e patentes, aqui citadas são aqui incorporadas por referência na mesma extensão como se cada referência fosse individualmente e especificamente indicada como sendo incorporada por referência, e foram apresentadas em sua
20 totalidade nesta especificação.

O uso dos termos "um", "uma" e "o/a" e referentes similares no contexto de descrição da invenção (especialmente no contexto das reivindicações a seguir) devem ser interpretados como abrangendo tanto o singular
25 quanto o plural, a menos que indicado de outro modo nesta especificação ou claramente contradito pelo contexto. Os termos "que compreende", "que tem", "que inclui" e "que contém" devem ser interpretados como termos abertos (ou seja, que significam "incluindo sem limitação"), a menos
30 que notado em contrário. Referência a faixas de valores

nesta especificação pretendem servir apenas como um uso de sinônimo para referir-se individualmente a cada valor separado dentro da faixa, a menos que indicado em contrário nesta especificação, e cada valor separado é incorporado na especificação como se ele fosse individualmente aqui
5 citado. Todos os usos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem adequada a menos que indicado em contrário nesta especificação ou claramente contradito pelo contexto. O uso de quaisquer e todos os exemplos, ou
10 linguagem de exemplo (por exemplo, "como") aqui fornecida, é meramente para melhor ilustrar a invenção e não é uma limitação do escopo da invenção, a menos que reivindicado. Nenhuma linguagem na especificação deve ser interpretada como indicação de qualquer elemento não reivindicado como
15 essencial à prática da invenção.

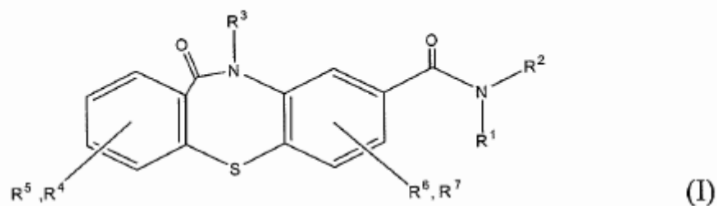
As modalidades preferidas desta invenção são aqui descritas, incluindo a melhor maneira conhecida pelos inventores para realizar a invenção. Variações daquelas modalidades preferidas podem se tornar aparentes àqueles de
20 habilidade comum na técnica após a leitura da descrição anterior. Os inventores esperam que os profissionais habilitados empreguem tais variações como adequado, e os inventores desejam que a invenção seja praticada de outros modos além dos especificamente aqui descritos. Portanto,
25 esta invenção inclui todas as modificações e equivalentes da matéria mostrada nas reivindicações em anexo como permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos acima descritos em todas as possíveis variações desses é englobada pela invenção, a
30 menos que indicado de outra maneira nesta especificação ou

claramente contradito pelo contexto.

REIVINDICAÇÕES

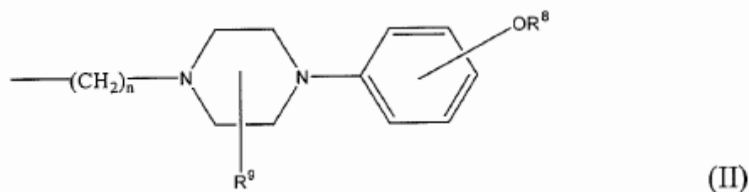
1. Uso de (i) um composto de fórmula I:

5



em que R¹ é hidrogênio ou alquil e R² é arilalquil, opcionalmente substituído no aril com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil; ou R² é um grupo de fórmula (II):

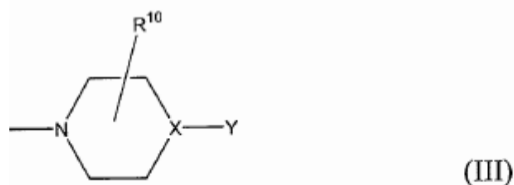
15



em que n = 0 a 6;

ou R¹ e R² juntos com o N ao qual eles são anexados formam um heterociclo de fórmula III:

20



em que X é N ou CH; e

Y é aril, alquilaril, dialquilaril, alcóxiaril ou heterocíclico, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil; e

R³-R¹⁰ são hidrogênio ou alquil; ou um sal

farmaceuticamente aceitável deste; **caracterizado** pelo fato de que é na preparação de um medicamento para fornecer profilaxia a um animal contra malária ou tratamento de um animal que sofre de malária.

5 2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R^3 na fórmula I é hidrogênio.

 3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que $R_4 - R^7$ na fórmula I são
10 hidrogênio.

 4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que R^1 na fórmula I é hidrogênio ou alquil e R^2 é um grupo de fórmula II, em que $n = 1$ a 6.

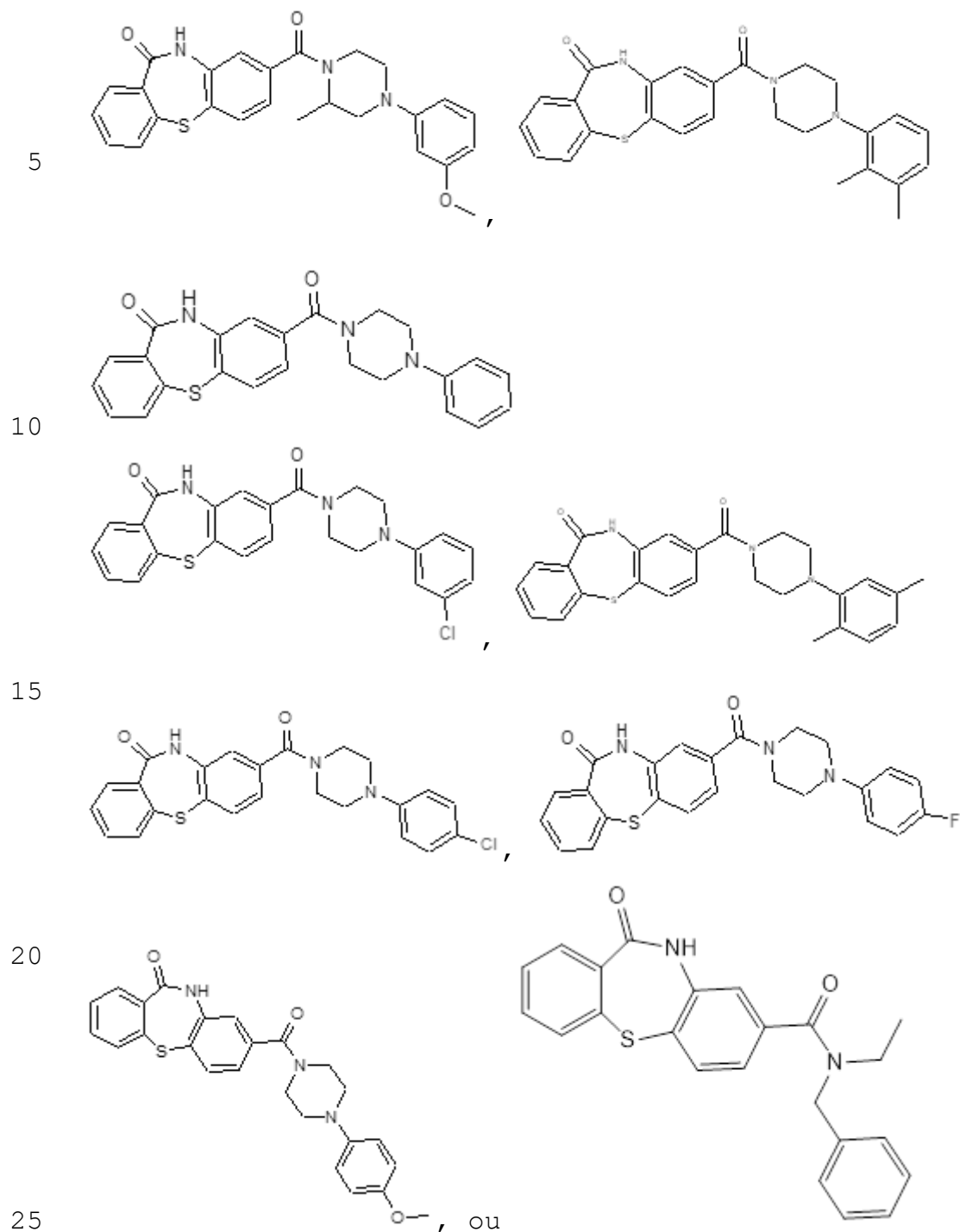
15 5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que R^1 e R^2 juntos com o N ao qual eles são anexados formam um heterociclo de fórmula III.

 6. Uso, de acordo com qualquer uma das
20 reivindicações 1 a 3 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que X na fórmula III é N.

 7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que, na fórmula III, Y é aril que é opcionalmente substituído com um ou mais
25 substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, alcoxi, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil.

 8. Uso, de acordo com qualquer uma das
30 reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que o

composto de fórmula I é:

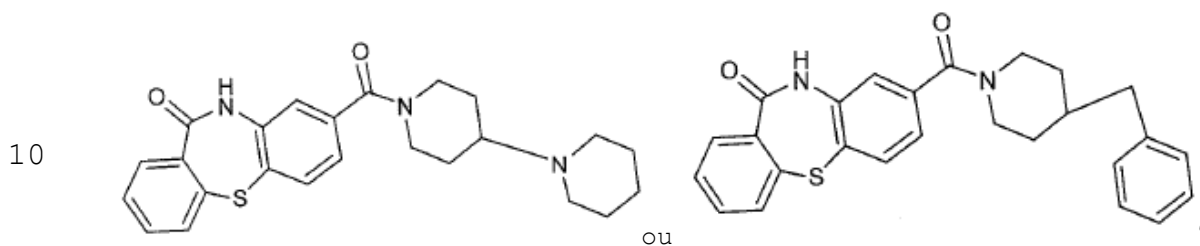


9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que X na fórmula III é CH.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que Y é arilalquil ou

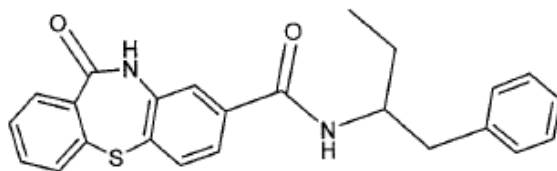
heterocíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula I é:

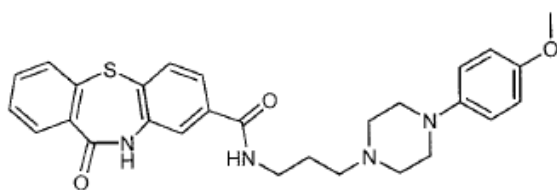


12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^1 na fórmula I é hidrogênio e R^2 é arilalquil, opcionalmente substituído no aril com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquil, aminoalquil, alquilamino, alquilcarbonil e formil.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula I é:

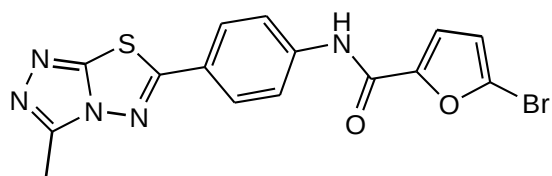
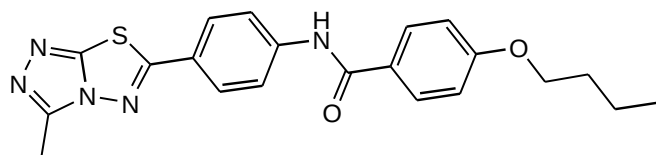
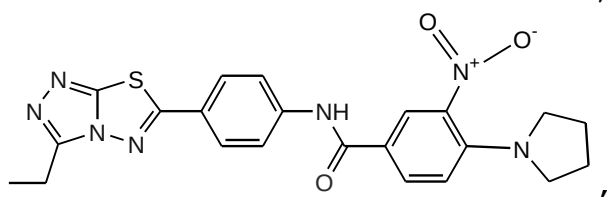
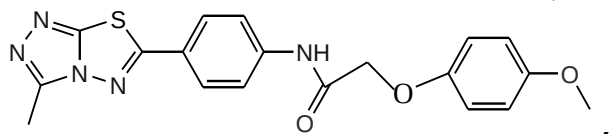
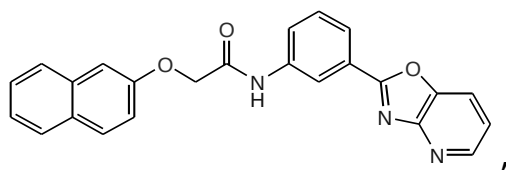
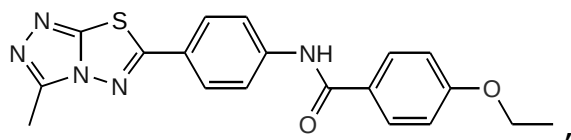


14. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula II é:

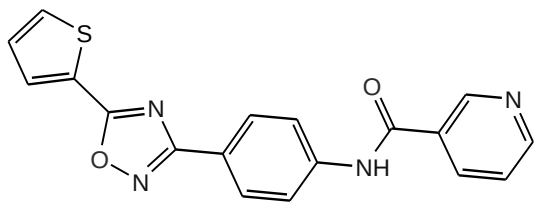
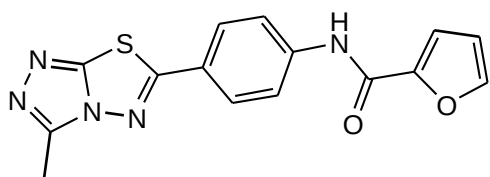


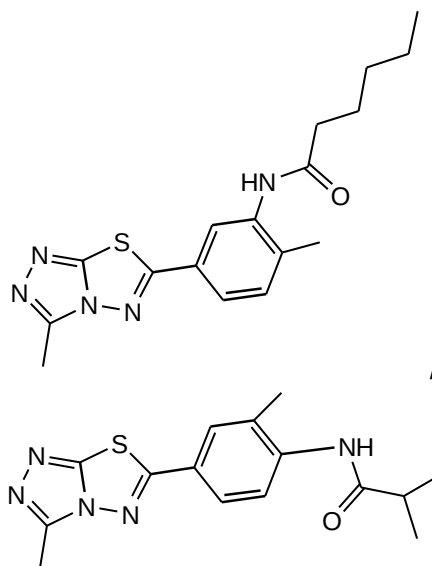
15. Uso de um composto selecionado do grupo

consistindo de:



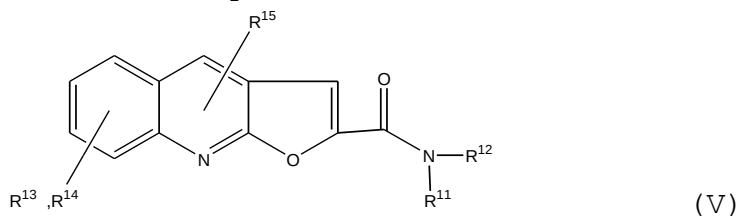
ou





caracterizado por ser no preparo de um medicamento para providenciar profilaxia a um animal contra malária ou
5 tratamento de um animal afligido com malária.

16. Uso de um composto de fórmula V,



em que R11 e R12 são independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil ou aril que é opcionalmente substituído
10 com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, alcoxi, halo, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilamino, aminoalquil, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil e formil;

R13 é alquil ou alcoxi e R14 e R15 são hidrogênio;

15 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

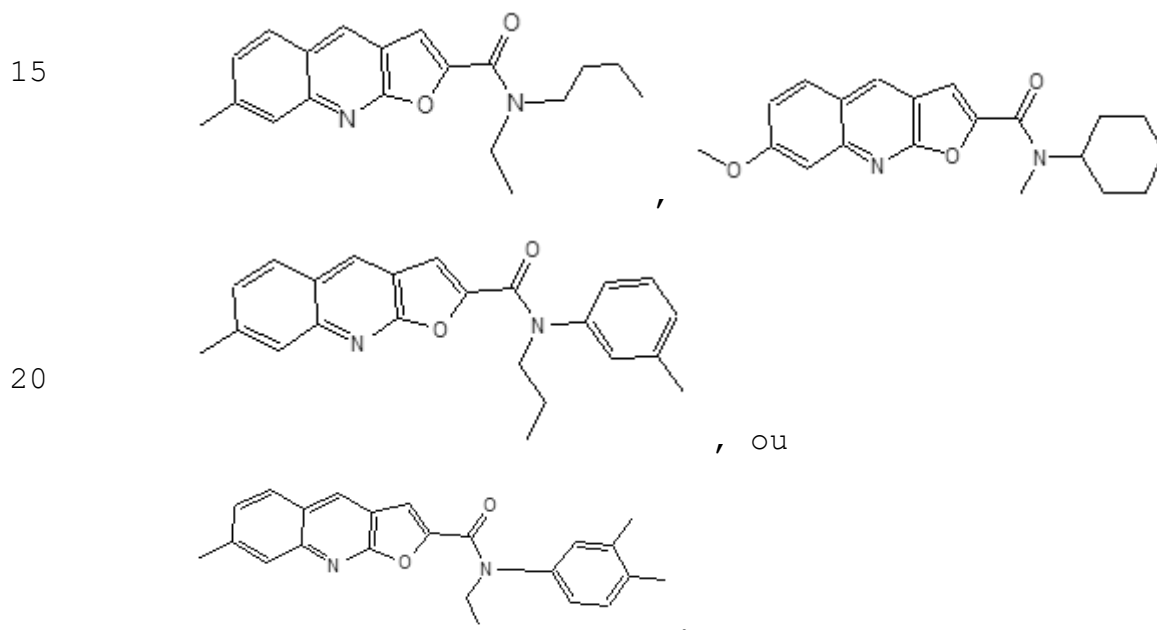
caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para proporcionar profilaxia a um animal contra a malária ou tratar um animal atingido por malária.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 16,
20 **caracterizado** pelo fato de que R13 é metil ou metoxil.

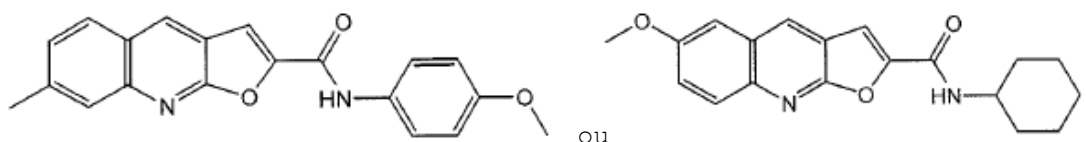
18. Uso, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que R^{11} é alquil e R^{12} é alquil, cicloalquil ou aril, em que o aril é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, alcoxí, halo, hidroxí, nitro, ciano, amino, alquilamino, aminoalquil, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, aminocarbonil e formil.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que R^{12} é alquil, cicloalquil ou aril, em que o aril é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes alquil e/ou alcoxí.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula V é:

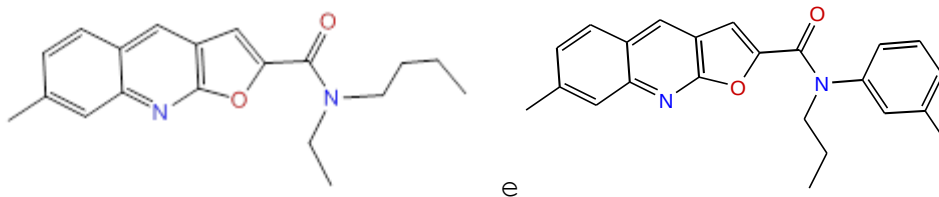


21. Uso, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula V é:

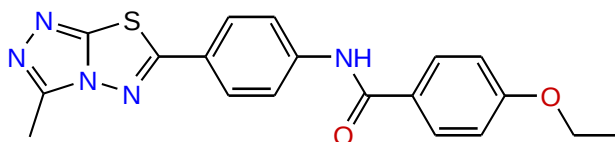


22. Uso, de acordo com a reivindicação 16,

caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula V é:



ou um sal farmacologicamente aceitável resultante é administrado em combinação com

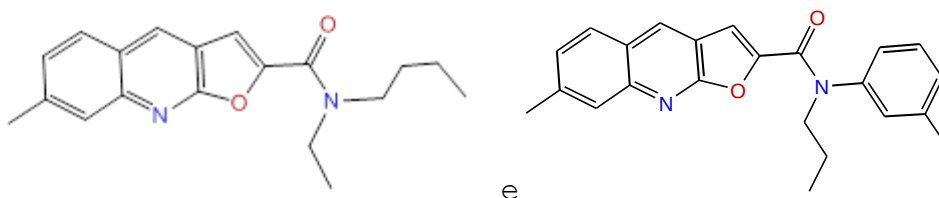


5

ou seu sal farmacologicamente aceitável.

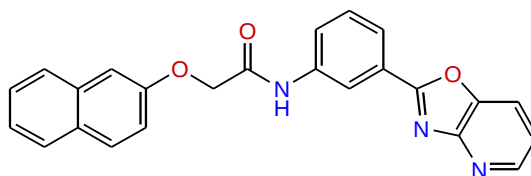
23. Uso, de acordo com a reivindicação 16,

caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula V é:



10

ou um sal farmacologicamente aceitável resultante é administrado em combinação com

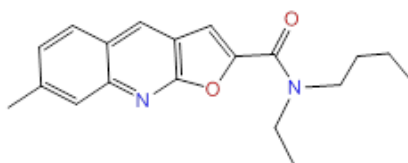


ou seu sal farmacologicamente aceitável.

15

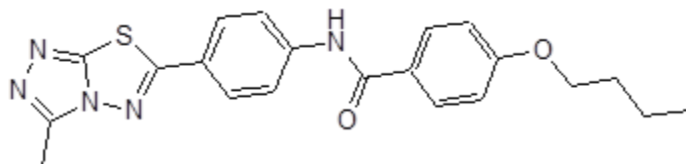
24. Uso, de acordo com a reivindicação 16,

caracterizado pelo



ou sal farmacologicamente aceitável resultante ser
administrado em combinação com

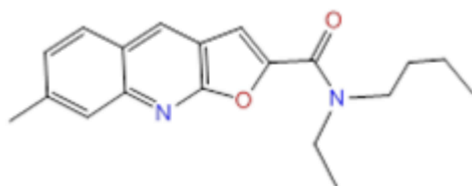
5



, ou seu sal farmacologicamente aceitável.

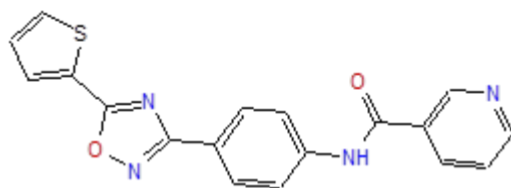
25. Uso, de acordo com a reivindicação 16,
caracterizado pelo fato de que

10



ou sal farmacologicamente aceitável resultante ser
administrado em combinação com

15

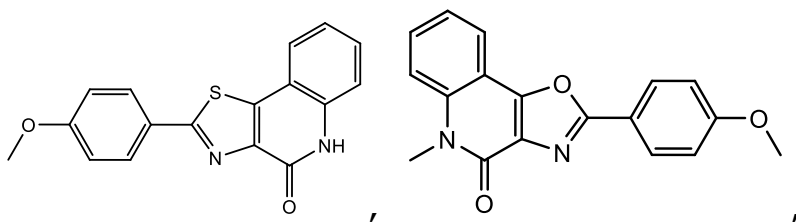


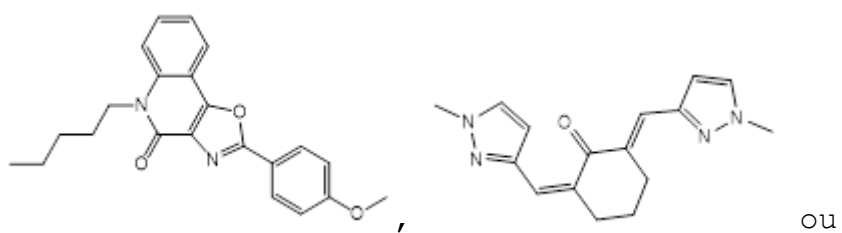
20

ou sal farmacologicamente aceitável resultante.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 16,
caracterizado pelo fato do medicamento compreender
adicionalmente um composto de fórmula:

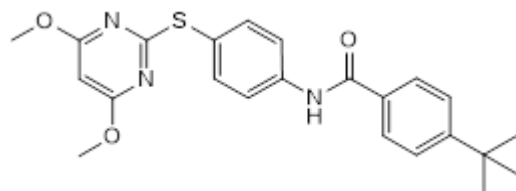
25





ou

5



ou sal farmacêuticamente aceitável resultante.

FIG. 1

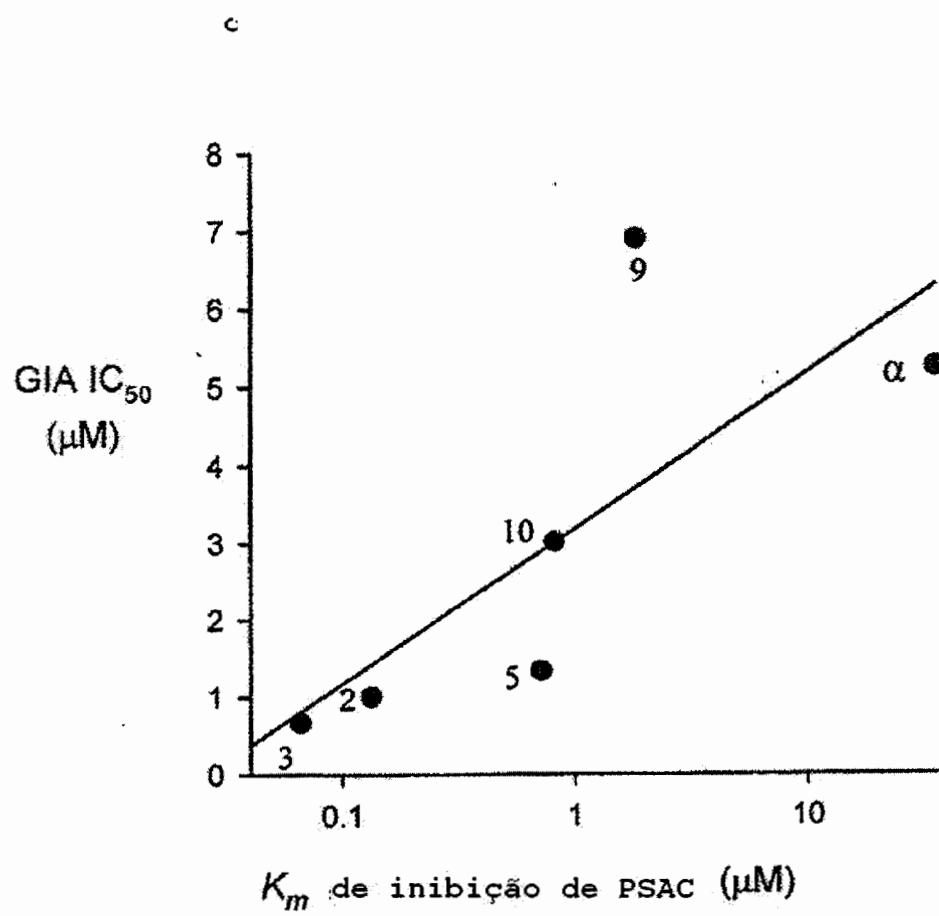


FIG. 2

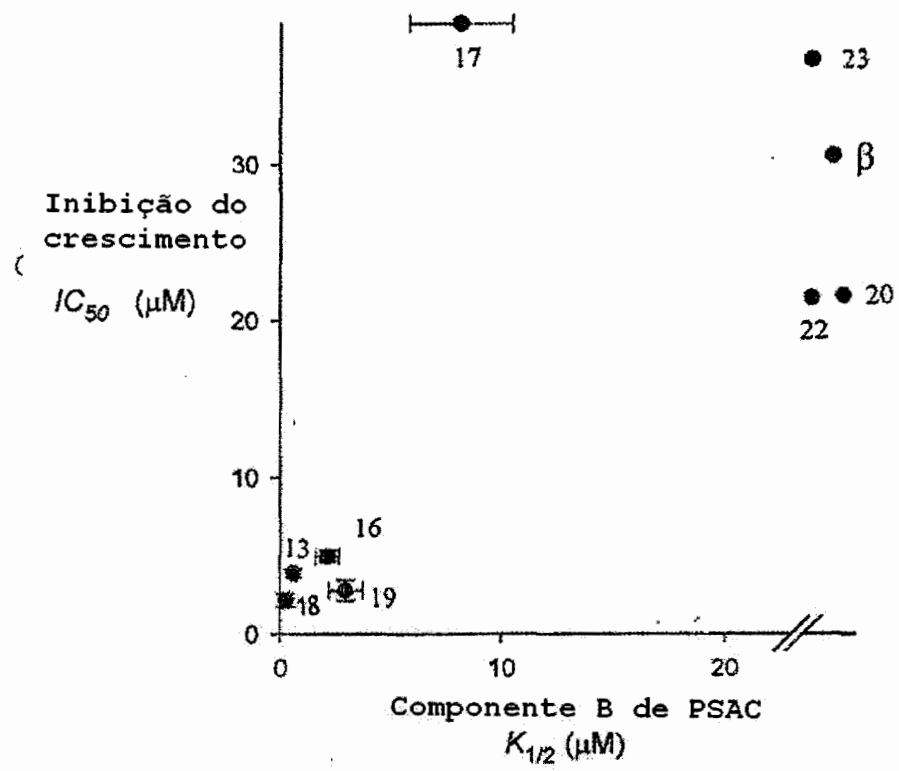


FIG. 3A

FIG. 3B

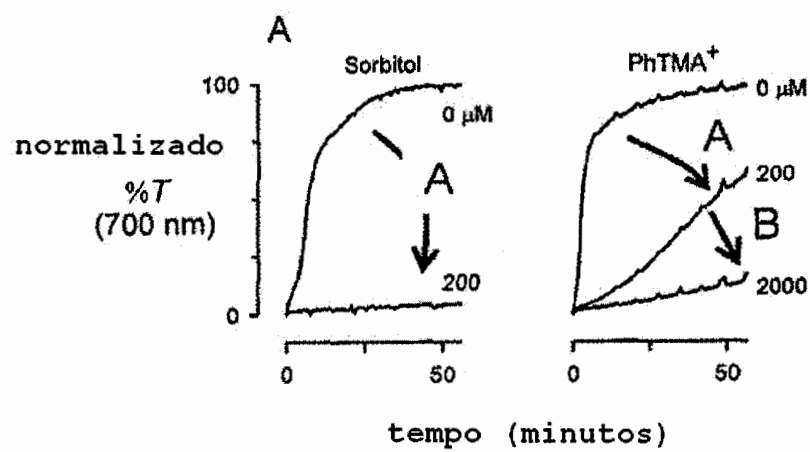


FIG. 3C

