



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

(11) PI 0717794-1 B1



(22) Data do Depósito: 12/10/2007

(45) Data de Concessão: 06/08/2019

(54) Título: COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE ÁCIDO 3-AMINO-1-PROPANOSULFÔNICO

(51) Int.Cl.: C07K 5/06; C07K 5/08; C07C 309/15; C07D 207/16; C07D 209/20; (...).

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2007 US 60/911.459; 12/10/2006 US 60/851.039.

(73) Titular(es): BHI LIMITED PARTNERSHIP.

(72) Inventor(es): XIANQI KONG; MOHAMED ATFANI; BENOIT BACHAND; ABDERRAHIM BOUZIDE; STEPHANE CIBLAT; SOPHIE LEVESQUE; DAVID MIGNEAULT; ISABELLE VALADE; XINFU WU; DANIEL DELORME.

(86) Pedido PCT: PCT IB2007004704 de 12/10/2007

(87) Publicação PCT: WO 2009/019534 de 12/02/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/04/2009

(57) Resumo: COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE ÁCIDO 3-AMINO-1- PROPANOSULFÔNICO A presente invenção se refere aos métodos, compostos, composições e veículos para a liberação do ácido 3-amino-1- propanosulfônico (3APS) em um sujeito, preferivelmente um sujeito humano. A invenção abrange os compostos que produzirão ou gerarão 3APS, in vitro ou in vivo. Os compostos preferidos incluem pró-drogas de aminoácido de 3APS para o uso, incluindo, mas não limitado a, prevenção e o tratamento do Mal de Alzheimer.

**COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE ÁCIDO 3-AMINO-1-
PROPANOSULFÔNICO**

Campo da invenção

A presente invenção se refere aos métodos, compostos,
5 composições e veículos para liberar o ácido 3-amino-1-
propanosulfônico (3APS) em um sujeito, preferivelmente um
sujeito humano. A presente invenção abrange os compostos que
produzirão ou gerarão 3APS, *in vitro* ou *in vivo*. Os compostos
preferidos incluem pró-drogas de aminoácido de 3APS para o
10 uso, incluindo, mas não limitado a, na prevenção e no
tratamento do mal de Alzheimer.

Fundamento da invenção

O mal de Alzheimer (AD) é uma doença degenerativa
progressiva do cérebro associado principalmente com o
15 envelhecimento. A predominância do AD nos Estados Unidos em
2000 foi próxima de 4,5 milhões. Estimou-se que
aproximadamente um em dez indivíduos acima de 65 e cerca da
metade daqueles acima de 85 são afetados pelo mal de
Alzheimer. Aproximadamente 360.000 pacientes serão
20 diagnosticados com AD todos os anos nos Estados Unidos
sozinho.

A apresentação clínica do AD é retratada pela perda de
memória, cognição, raciocínio, julgamento e orientação. À
medida que a doença progride, as habilidades motoras,
25 sensoriais e as linguísticas também são afetadas até que haja
uma deficiência total das múltiplas funções cognitivas. Estas
perdas cognitivas ocorrem gradualmente, mas conduzem
tipicamente à deficiência severa e à eventual morte na escala
de quatro a doze anos.

30 O mal de Alzheimer é distinguido por duas observações
patológicas principais no cérebro: os emaranhados
neurofibrilares e placas beta-amilóides (ou neuríticas),
incluindo predominante de um agregado de um fragmento de
peptídio conhecido como A β . Indivíduos com AD exibem

depósitos beta-amilóides característicos no cérebro (placas beta-amilóides) e em vasos sanguíneos cerebrais (angiopatia beta-amilóide) assim como emaranhados neurofibrilares. Os emaranhados de neurofibrilares ocorrem não somente na doença de Alzheimer, mas também em outras desordens indutoras de demência.

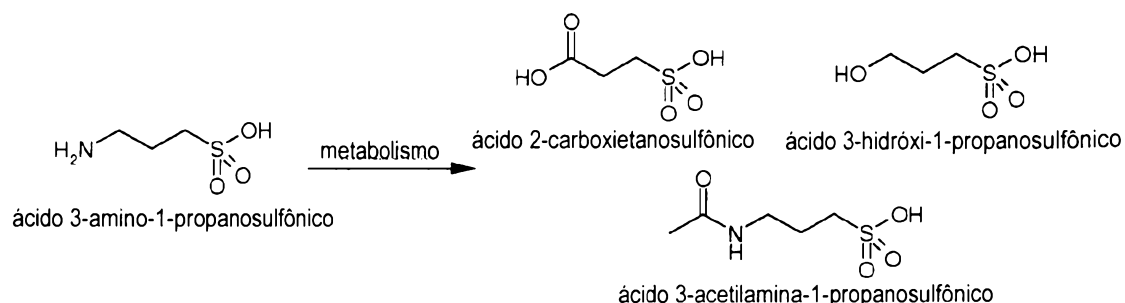
O ácido 3-amino-1-propanosulfônico (3APS, Tramiprosate, Alzhemed™) é um candidato de produto de investigação promissor para o tratamento do mal de Alzheimer que está atualmente na Fase III dos ensaios clínicos na América do Norte e na Europa (Wright, T.M., *Drugs of Today* (2006), 42(5): 291 -298). Este produto é desenvolvido pela Neurochem Inc. (Laval, QC, Canadá) e acredita-se que este atue reduzindo o depósito e/ou a carga de amilóide no cérebro através da sua ligação ao peptídeo solúvel A β . Para aumentar a eficácia terapêutica do 3APS, seria desejável aumentar a biodisponibilidade, estabilidade e/ou brutozamento da barreira de sangue do cérebro de 3APS. Estas e outras necessidades podem ser satisfeitas pela descrição neste de uma forma de pró-droga de ácido 3-amino-1-propanosulfônico (3APS), composições e usos farmacêuticos desta para tratar várias desordens médicas.

Estudos de estabilidade metabólica anteriores demonstraram que não havia nenhum metabolismo *in vitro* do 3APS. Aqueles estudos incluem: estabilidade metabólica do 3APS em hepatócitos humanos concentrados, microsossomos do fígado humano, de ratos e de cães, microflora intestinal humana, citosol de fígado humano concentrado, e arilamina N-acetiltransferase humana (veja os Exemplos 4 e 5).

Sumário da invenção

Surpreendentemente, tem-se descoberto agora que o 3APS é metabolizado *in vitro* e *in vivo*. Certamente, como descrito mais detalhadamente em seguida, estudos *in vivo* recentes indicam o metabolismo extensivo, particularmente o metabolismo de primeira passagem e/ou sistemático do 3APS. Três metabólitos potenciais foram identificados a partir de

pelo menos um tipo de espécie biológica: ácido 2-carboxietanosulfônico, ácido 3-hidróxi-1-propanosulfônico e ácido 3-acetilamina-1-propanosulfônico. Estudos adicionais demonstraram que o ácido 2-carboxietanosulfônico foi o único metabólito principal de 3APS em camundongos, ratos, cães e seres humanos.

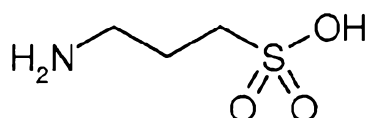


Sem desejar ser limitado pela teoria, supõe-se que o metabolismo do 3APS está causado principalmente por uma transaminase e/ou monoamina oxidase que gera o ácido 2-carboxietanosulfônico como o metabólito principal e o ácido 3-hidróxi-1-propanosulfônico como um metabólito menor. O ácido N-acetil-3-aminopropanosulfônico é outro metabólito menor possível e acredita-se que seja produzido por uma enzima que acetila o 3APS. Estas hipóteses são suportadas por experimentos *in vitro* (veja, por exemplo, Exemplo 5) mostrando que a conversão de 3APS em ácido 2-carboxietanosulfônico em meios de cultura de neurônio primários foi inibida significativamente pela vigabatrina, um inibidor da transaminase GABA clássico. A nialamida, um inibidor de monoamina oxidase, também reduziu a formação do ácido 2-carboxietanosulfônico (a partir do 3APS), mas a um grau inferior.

Dessa forma, um aspecto da invenção preocupa-se com compostos e composições que possam liberar o 3APS pela minimização do metabolismo, por exemplo, metabolismo de primeira passagem, associado com essa droga, e Mais particularmente compostos que obstruiriam ou protegeriam

o grupo amina do 3APS de maneira que evita o metabolismo, por exemplo, por transaminases e/ou por monoamina oxidase.

A presente invenção inclui métodos, compostos, composições e veículos para a liberação em um sujeito, 5 preferivelmente um sujeito humano, do ácido 3-amino-1-propanosulfônico, ou sais deste. O ácido 3-amino-1-propanosulfônico (também chamado de 3APS, Tramiprosate, Alzhemed™) tem a estrutura:



3APS

10 De acordo com um aspecto, a presente invenção se refere aos compostos ou composições que produzirão ou gerarão 3APS após administrados em um sujeito. Em uma modalidade, o composto que produzirá ou gerará o 3APS é uma pró-droga de aminoácido de 3APS. Em outra modalidade, o composto que 15 produzirá ou gerará o 3APS é uma pró-droga de carbamato de 3APS. Em outra modalidade, o composto que produzirá ou gerará o 3APS é uma pró-droga de amida de 3APS. Em outra modalidade, o composto que produzirá ou gerará 3APS é uma pró-droga derivada de carboidrato de 3APS. Em outra modalidade, o 20 composto que produzirá ou gerará 3APS é uma pró-droga N-hidróxi. Em outra modalidade, o composto que produzirá ou gerará 3APS é uma pró-droga cíclica duplo protegida. Em uma modalidade adicional, o composto que rende ou gera 3APS é um polímero de 3APS (por exemplo, uma molécula composta de duas 25 ou mais moléculas de 3APS ligadas juntas). Em uma modalidade adicional, o composto que rende ou gera 3APS é um dímero gêmeo de 3APS. Em determinadas modalidades, as pró-drogas de aminoácido de 3APS que são capazes de render ou gerar, *in vitro* ou *in vivo*, o 3APS têm uma das fórmulas ou das 30 estruturas gerais ou específicas divulgadas neste. A presente

invenção abrange estes compostos, composições farmacêuticas que contêm estes compostos, e métodos que empregam tais compostos ou composições no tratamento de várias desordens médicas tais como o mal de Alzheimer.

5 A presente invenção também se refere às composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção.

A presente invenção ainda se refere a um método para aumentar a eficácia terapêutica do 3APS compreendendo a administração a um sujeito, preferivelmente um sujeito
10 humano, de uma quantidade efetiva de uma pró-droga da presente invenção.

A presente invenção também fornece processos para a conversão dos compostos da invenção em 3APS. A conversão e/ou geração de 3APS envolve o contato de qualquer um dos
15 compostos da invenção, por exemplo, com o sangue, plasma e/ou neurônios. A conversão pode ocorrer *in vitro* ou *in vivo*. A conversão também pode ocorrer na presença de enzimas capazes de clivar ligações de amina, tais como peptidases, ou outras enzimas apropriadas para outras estruturas neste, incluindo
20 aquelas encontradas no sangue, plasma e/ou cérebro.

A invenção também fornece o uso de um composto de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento. A invenção também fornece o uso de um composto da invenção para o tratamento ou a prevenção do mal de Alzheimer, deficiência
25 cognitiva leve, Síndrome de Down, Hemorragia Cerebral Hereditária com Amilóideose do tipo Dutch, angiopatia amilóide cerebral, outras demências degenerativas, demências de origem degenerativa e vascular misturadas, demência associada com o mal de Parkinson, demência associada com a
30 paralisia supranuclear progressiva, demência associada com a degeneração córtico-basal, ou tipo de corpo difuso de Lewy do mal de Alzheimer. A invenção também fornece métodos para o tratamento ou prevenção das doenças acima mencionadas compreendendos a administração de uma quantidade terapêutica
35 efetiva de um composto da invenção ou de uma composição compreendendos os mesmos, a um sujeito, preferivelmente um

sujeito humano, na necessidade destes. Mais preferivelmente, a doença é o mal de Alzheimer. Dessa forma, um aspecto relacionado da invenção se refere à prevenção e/ou tratamento do mal de Alzheimer em um sujeito humano administrando uma
5 quantidade efetiva de um composto ou de uma composição da presente invenção a um sujeito humano na necessidade deste.

Em uma modalidade adicional a invenção inclui a administração de 3APS através ou sob as membranas de mucosas, nariz (intranasalmente), boca ou olho, por exemplo, pelo
10 spray nasal, pela goma de mascar, ou pelas gotas de colírio, através da orelha, por exemplo, por gotas no ouvido, pelo uso de um implante, retalmente, por exemplo, por um supositório ou por um enema, vaginalmente, por exemplo, por um creme ou por uma loção, ou pelo sistema respiratório, por exemplo,
15 pela inalação, intranasalmente ou intratraquealmente.

A invenção em aspectos adicionais inclui a administração dos compostos da invenção através de qualquer modo e/ou veículo, incluindo todos os modos e/ou veículos descritos neste, por exemplo, a administração das pró-drogas de 3APS
20 através do nariz, das membranas de mucosas, do transdêrmicamente, através de uma emplasto, etc.

Esta invenção em vários aspectos se refere aos seguintes aspectos numerados:

Aspecto 1. Um composto de Fórmula I:

25 **B - L - A (I)**

onde

B é uma fração de modulação farmacocinética, que é opcionalmente ligado também a A diretamente ou indiretamente através de um grupo de ligamento adicional L;

30 A é uma fração do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (isto é, 3APS ligado à L-B), e

L é uma ligação clivável para acoplamento covalente e dissociável de B à A (preferivelmente e tipicamente através do grupo NH_2), ou está ausente, por meio de que L pode ser
35 uma ligação direta ou uma estrutura química adicional

fornecendo uma ligação clivável, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável deste.

Aspecto 2. O composto de acordo com o aspecto 1, onde
L é uma ligação que quando metabolizada ou hidrolizada
5 ou *in vitro* ou *in vivo* produz 3APS, e/ou

B é uma fração que aumenta a bio-distribuição terapêutica de 3APS sob a administração do composto de fórmula I a um sujeito humano.

Aspecto 3. O composto de acordo com o aspecto 1, onde B
10 é uma fração do ácido 3-amino-1-propanosulfônico.

Aspecto 4. Um composto de acordo com o aspecto 1, onde
B é um aminoácido ou um peptídio, e
L é uma ligação hidrolizável.

Aspecto 5. Um composto de acordo com o aspecto 1, que é
15 um composto de fórmula (I), (I-A), (I-C), (I-D), (I-E), (I-P), (I-P2), (II), (III), (IV), (V), (VL), (VII), (VIII), (IX), (X), (XL), (XII), (XII-A) ou (XIII), que são determinados em seguida, ou um sal farmaceuticamente aceitável disso.

20 Aspecto 6. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto do aspecto 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Aspecto 7. Um método para tratamento ou prevenção do mal de Alzheimer, deficiência cognitiva leve, síndrome de Down,
25 Hemorragia Cerebral Hereditária com Amilóideose do tipo Dutch, angiopatia cerebral amilóide, uma demência degenerativa, uma demência de origem vascular e degenerativa misturada, demência associada ao mal de Parkinson, demência associada com a paralisia supranuclear progressiva, demência
30 associada com a degeneração córtico-basal, ou tipo de corpo difuso de Lewy de mal de Alzheimer compreendendo a administração de uma quantidade terapêutica efetiva de um composto do aspecto 1 a um sujeito humano na necessidade deste.

35 Aspecto 8. Um processo para converter um composto do aspecto 1 em 3APS compreendendo o contato de tal composto com

uma enzima que metaboliza o tal composto em 3APS *in vitro* ou *in vivo*.

Aspecto 9. Um processo de acordo com o aspecto 8, compreendendo o contato do composto com células do plasma, sangue e/ou cérebro.

Aspecto 10. Um método para aumentar a bio-distribuição terapêutica do 3APS em um sujeito humano, compreendendo a diminuição do metabolismo do 3APS, por exemplo, metabolismo de primeira passagem, que ocorre quando o 3APS é administrado a um sujeito humano.

Aspecto 11. Um método para reduzir os efeitos colaterais do 3APS em um sujeito humano (por exemplo, reduzindo ou prevenindo a intolerância gastrointestinal), compreendendo a diminuição do metabolismo do 3APS, por exemplo, metabolismo de primeira passagem, que ocorre quando o 3APS é administrado a um sujeito humano.

Aspecto 12. Um método de acordo com o aspecto 10, onde o 3APS é administrado sob a forma de uma pró-droga de 3APS que produz ou gera o 3APS após a administração a tal sujeito humano.

Aspecto 13. Um método de acordo com o aspecto 10, onde a pró-droga é um composto da Fórmula I:

B- L - A (I)

onde

B é uma fração de modulação farmacocinética, que é ligada opcionalmente também a A diretamente ou indiretamente através de um grupo de ligamento adicional L;

A é uma fração do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (isto é, 3APS ligado à L-B), e

L é uma ligação clivável para o acoplamento covalente e dissociável de B à A (preferivelmente e tipicamente através do grupo NH_2), ou está ausente, por meio de que L pode ser uma ligação direta ou uma estrutura química adicional que fornece uma ligação clivável, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável disso.

Aspecto 14. Um método de acordo com o aspecto 10, onde o 3APS é administrado através do sistema respiratório, intratraquealmente, intranasalmente, através ou sob uma membrana de mucosa, através da orelha, retalmente, ou vaginalmente, ou por um implante, um spray, spray nasal, goma de mascar, gota de colírio, gota de ouvido, um supositório, um enema, ou um creme ou loção vaginal.

Aspecto 15. O método do aspecto 10, onde a biodisponibilidade de 3APS, AUC de 3APS, níveis do cérebro de 3APS, níveis do CSF de 3APS, C_{max} de 3APS, de T_{max} de 3APS, e/ou da bioabsorção de 3APS é aumentada.

Aspecto 16. Um método de acordo com o aspecto 10, onde o mal de Alzheimer é tratado ou prevenido.

Aspecto 17. Um método de acordo com o aspecto 10, onde o nível terapêutico efetiva de 3APS em um tecido humano selecionado é aumentado.

Aspecto 18. Um método de acordo com o aspecto 17, que aumenta o nível de 3APS no cérebro de tal sujeito humano.

Aspecto 19. Um método de acordo com o aspecto 10, que aumenta a eficácia terapêutica de 3APS.

Aspecto 20. Um método de acordo com o aspecto 10, que diminui o metabolismo de primeira passagem de 3APS.

Aspecto 21. Um método de acordo com o aspecto 10, que reduz os efeitos colaterais de 3APS.

Aspecto 22. Um método de acordo com o aspecto 10, onde o AUC oral de 3APS é aumentado pelo menos em 20%.

Aspecto 23. Um método para aumentar a biodistribuição terapêutica de 3APS em um sujeito humano, compreendendo a administração de 3APS sob a forma de uma pró-droga ou sob a forma de um dímero gêmeo de 3APS.

Aspecto 24. Um método para aumentar a biodistribuição terapêutica de 3APS em um sujeito humano, compreendendo a administração de 3APS não-oralmente ou não-enteralmente.

Aspecto 25. Um método de acordo com o aspecto 10, onde o 3APS é entregue usando uma rota (transdêrmicamente, S.C, intranasalmente, etc.) ou veículo (emplasto, implante, spray,

formulação, etc.) que minimizem o metabolismo de primeira passagem hepático do 3APS.

Aspecto 26. Um composto de acordo com o aspecto 1, onde a ligação clivável é selecionada para produzir ou gerar o 3APS ou um derivado de 3APS, *in vitro* ou *in vivo*, por exemplo, onde a ligação é clivável hidroliticamente ou enzimaticamente.

Aspecto 27. Um composto de acordo com o aspecto 1, onde a fração de modulação farmacocinética é selecionada para aumentar a bio-distribuição terapêutica de 3APS sob a administração do composto de fórmula I a um sujeito humano.

Aspecto 28. Uma pró-droga da Fórmula I:

B- L - A (I)

onde

B é uma fração de modulação farmacocinética, que é ligada opcionalmente também a A diretamente ou indiretamente através de um grupo de ligamento adicional L;

A é uma fração do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (isto é, 3APS ligado à L-B), e

L é uma ligação clivável para acoplamento covalente e dissociável de B à A (preferivelmente e tipicamente através do grupo NH_2), ou está ausente, por meio de que L pode ser uma ligação direta ou uma estrutura química adicional que fornece uma ligação clivável,

ou um sal, metabólito ou solvato farmacologicamente aceitável disso,

onde o metabólito da pró-droga pode ser 3APS e/ou outros metabólitos, incluindo, mas não limitados aos metabólitos identificados em outra fração neste, por exemplo, os exemplos.

Objetos, vantagens e características adicionais da presente invenção tornar-se-ão aparentes mediante a leitura da seguinte descrição não-restritiva das modalidades preferidas que são exemplares e não devem ser interpretadas como limitantes do escopo da invenção.

Definições

Todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado que compreendido geralmente por uma pessoa versada na técnica a que a invenção é relativa. Para conveniência, o significado de determinados termos e as frases usadas neste são fornecidas abaixo.

Na medida em que as definições dos termos nas publicações, patentes, e pedidos de patente incorporados neste por referência são contrárias às definições determinadas nesta especificação, as definições neste controle de especificação. Os títulos das seções usados aqui são para fins de organização somente, e não devem ser interpretados como limitantes do sujeito descrito.

Deve-se notar que, as formas singulares; "um", "uma", e "o/a" incluem referentes plurais a menos que o conteúdo indicar claramente de outra maneira. Assim, por exemplo, em referência a uma composição contendo "um composto" inclui uma mistura de dois ou mais compostos. Deve-se também notar que o termo "ou" é empregado geralmente em seu sentido que inclui "e/ou" a menos que o conteúdo indique claramente de outra maneira.

As estruturas químicas aqui são desenhadas de acordo com os padrões convencionais conhecidos na técnica. Assim, onde um átomo, tal como um átomo de carbono, como desenhado parece ter uma valência insatisfeita, então se supõe que essa valência é para ser satisfeita por um átomo de hidrogênio mesmo que esse átomo de hidrogênio não está necessariamente desenhado explicitamente. Os átomos de hidrogênio devem ser inferidos como fração do composto.

O símbolo "-" no geral representa uma ligação entre dois átomos na cadeia. Assim $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(R}_1\text{)-CH}_3$ representa um composto 2-substituído-1-metoxipropano. Além disso, o símbolo "-" representa o ponto de anexação do substituinte a um composto. Assim, por exemplo, o aril($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquil indica um grupo arilalquil, tal como benzil, ligado ao composto na fração de alquil.

Onde os substituintes múltiplos são indicados como sendo ligados a uma estrutura, deve ser compreendido que os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Assim, por exemplo, " R_m substituiu opcionalmente os grupos R_q 1, 2 ou 3" indica que o R_m é substituído pelo grupos R_q 1, 2, ou 3 onde os grupos R_q podem ser iguais ou diferentes.

Como usado neste, o termo "Compostos da presente invenção" e expressões equivalentes se refere aos compostos mencionados aqui como sendo no mínimo para uma finalidade útil da invenção, por exemplo, aqueles abrangidos pelas Fórmulas estruturais tais como (I), (I-A), (I-C), (I-D), (I-E), (I-P), (I-P2), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XII-A) e (XIII), e inclui os compostos específicos mencionados neste como o A1 a A35, C1 a C26, B1 a B14, H1 a H4, G1 ao G11, S1 a S14 e D1 ao D8, etc., assim como seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades neste podem excluir um ou vários dos compostos da invenção. Os compostos podem ser identificados tanto pela sua estrutura química e/ou nome químico. Quando a estrutura química e nome do produto químico conflitam, a estrutura química é determinante da identidade do composto. Os compostos descritos aqui podem conter um ou vários centros quirais e/ou ligações duplas e, podem conseqüentemente existir como estereoisômeros, como isômeros de ligação dupla (isto é, isômeros geométricos), enantiômeros, ou diastereômeros. Dessa forma, as estruturas químicas descritas neste abrangem todos os enantiômeros e estereoisômeros possíveis dos compostos ilustrados incluindo a forma estereoisomericamente pura (por exemplo, geometricamente puros, enantiomericamente puros, ou diastereomericamente puros) e misturas enantioméricas e estereoisoméricas. Misturas enantioméricas e estereoisoméricas podem ser separadas em seus componentes enantiômeros ou estereoisômeros usando técnicas de separação ou técnicas de síntese quiral conhecidas por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, cromatografia quiral (tal como a HPLC quiral), técnicas de

imunoensaio, ou o uso dos reagentes quirais de ligação covalentemente (como ésteres de Mosher) e não-covalentemente (como sais quirais) para formar respectivamente uma mistura diastereomérica que possa ser separada por métodos
5 convencionais, tais como a cromatografia, destilação, cristalização ou sublimação, o sal quiral ou éster é então trocado ou clivado por meios convencionais, para recuperar os isômeros desejados. Os compostos podem também existir em diversas formas tautoméricas que incluem a forma de enol, a
10 forma de ceto, e misturas disso. Dessa forma, as estruturas químicas descritas neste abrangem todas as formas tautoméricas possíveis dos compostos ilustrados. Os compostos divulgados também incluem os compostos isotopicamente etiquetados onde um ou vários átomos têm uma massa atômica
15 diferente da massa atômica encontrada mais abundante na natureza. Os exemplos dos isótopos que podem ser incorporados nos compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a, ^2H (D), ^3H (T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Os compostos podem existir em formas não solvatadas assim
20 como as formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Geralmente, os compostos podem ser hidratados ou solvatados. Determinados compostos podem existir em formas cristalinas múltiplas ou amorfas. Geralmente, todas as formas físicas são equivalentes para os usos contemplados neste e são destinados
25 a estarem dentro do escopo da presente invenção. Além disso, quando as estruturas parciais dos compostos são ilustradas, colchetes ou equivalentes indicam o ponto de ligação da estrutura parcial para o resto da molécula.

O termo "**pró-droga**" e as expressões equivalentes se
30 referem aos agentes que podem ser convertidos *in vitro* ou *in vivo* diretamente ou indiretamente em uma forma ativa (veja, por exemplo, R. B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, Chap. 8; Bundgaard, Hans; Editor. Neth. (1985), "Design of Pró-drogas". 360 pp. Elsevier, Amsterdam; Stella, V.; Borchardt,
35 R.; Hageman, M.; Oliyai, R.; Maag, H.; Tilley, J. (Eds.)

(2007), "Pró-drogas: Challenges and Rewards, XVIII, 1470 p. Springer". As pró-drogas podem ser usadas para alterar a biodistribuição (por exemplo, para permitir que os agentes que não entrariam tipicamente no sítio reativo da protease) ou a farmacocinética para um agente particular. Uma grande variedade de grupos foi usada para modificar compostos para formar pró-drogas, por exemplo, ésteres, éteres, fosfatos, etc. Quando a pró-droga é administrada a um sujeito, o grupo é clivado, enzimaticamente ou não-enzimaticamente, redutivamente, oxidativamente, ou hidroliticamente, ou de outra maneira para revelar a forma ativa. Como usado neste, "pró-droga" inclui sais farmaceuticamente aceitáveis deste, ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis assim como formas cristalinas de algum dos anteriores. As pró-drogas são freqüentemente, embora não necessariamente, farmacologicamente inativas até serem convertidas em uma droga-mãe.

O termo "**dímero gêmeo**" e as expressões equivalentes se referem a um composto sintético compreendendo pelo menos duas frações do mesmo agente ou droga acoplada junto. Para o fundamento dos dímeros gêmeos, veja: Hammell D C, Hamad M, Vaddi H K, Crooks P A, Stinchcomb A L. duplex "Gemini" prodrug of naltrexone for transdérmica delivery. J Control Release. 2004. 97(2):283-90. Na modalidade preferida, os dímeros gêmeos da invenção são feitos de duas moléculas de 3APS ligadas que podem ser convertidas *in vitro* ou *in vivo* diretamente ou indiretamente para liberar pelo menos uma, preferivelmente duas, moléculas de 3APS farmaceuticamente ativas.

O termo "carbamato" se refere a um resíduo de oxicarbonil (-OC(O)-) ligado a um grupo amina para formar um grupo compreendendo um radical (-OC(O)N(ou NH)-). O grupo carbamato pode ser secundário (NH) ou terciário (N). Este termo é definido mais na seção II-B (a).

O termo "amida" se refere a um composto orgânico que contém um carbonil (-C(O)-) ligado a um grupo amina para

formar um grupo compreendendo o radical $(-C(O)N$ (ou $NH)-$). O grupo amida pode ser secundário (NH) ou terciário (N). Este termo é definido mais na seção II-A. O termo "amida de ácido não-amina" se refere a um grupo amida onde o carbonil $(-C(O)-$) não forma fração de um resíduo do aminoácido. Este termo é definido mais na seção II-B (b).

O termo "derivado de carboidrato" se refere aos compostos onde o grupo se ligou, por exemplo, o 3APS, é um grupo orgânico que é ou é derivado de um aldeído de polihidroxi, de uma cetona de polihidroxi, ou de um poliol, que pode mudar para tal grupo em transformações químicas simples, tais como a hidrólise, a oxidação, ou a redução. Estes grupos incluem, por exemplo, açúcares, amidos, celulosas e gomas. Este termo é definido mais na seção II-C.

O termo "derivado de N-hidroxi" se refere aos compostos que contêm um grupo hidroxi ou derivado de hidroxi (por exemplo, alcóxi, benzilóxi, fenóxi, acilóxi, e semelhantes) para formar um $(RO-N$ (ou $NH)-$). Este termo é definido mais na seção II-D (a).

O termo "**duplo-protegido cíclico**"; se refere aos compostos onde um grupo de proteção em ligação tanto com a amina e ao ácido sulfônico de 3APS. Este termo é definido mais na seção II-D (b).

O termo "**éster**" se refere aos compostos que podem ser representados pela fórmula $RCOOR$ (éster carboxílico) ou a Fórmula RSO_3R' (éster sulfonato)', onde o grupo R pode ser, por exemplo, o 3APS ou a fração 3-aminopropano deste, e o grupo R' pode ser outro grupo orgânico. Estes compostos geralmente são formados respectivamente pela reação entre um ácido carboxílico ou sulfônico e um álcool geralmente com a eliminação de água.

O termo "**aminoácido**" se refere geralmente a um composto orgânico compreendendo um grupo de ácido carboxílico e um grupo amina. O termo "aminoácido" inclui ambos os aminoácidos "naturais" e "artificiais" ou "não-naturais". Adicionalmente, o termo aminoácido inclui os aminoácidos O-alquilados ou N-

alquilados, assim como aminoácidos tendo o nitrogênio ou o oxigênio que contêm as cadeias laterais (tais como Lys, Orn, ou Ser) nas quais o átomo de nitrogênio ou oxigênio foi acilado ou alquilado. Os aminoácidos podem ser isômero L ou D
5 puros ou misturas de isômeros L e D, incluindo misturas racêmicas. Geralmente, os aminoácidos são representados pelo resíduo da Fórmula V.

O termo "**aminoácido natural**" e as expressões equivalentes se referem aos ácidos L-amino encontrados
10 geralmente em proteínas naturais. Os exemplos de aminoácidos naturais incluem, sem limitação, alanina (Ala), cisteína (Cys), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu), fenilalanina (Phe), glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile), lisina (Lys), leucina (Leu), metionina
15 (Met), asparagina (Asp), prolina (Pro), glutamina (Gln), arginina (Arg), serina (Ser), treonina (Thr), valina (Val), triptofano (Trp), tirosina (Tyr), β -alanina (β -ALA), e ácido γ -aminobutírico (GABA).

O termo "**aminoácido artificial**" se refere a qualquer
20 derivado de um aminoácido natural incluindo formas D, e derivados de ácidos α - e β -amino. Os termos "aminoácido artificial" e "aminoácido não natural" são usados alternadamente neste e são destinados a incluir as mesmas frações. Nota-se que determinados aminoácidos, por exemplo,
25 hidroxiprolina, que são classificados como aminoácidos não-naturais aqui, podem ser encontrados na natureza dentro de um determinado organismo ou de uma proteína particular. Os aminoácidos com muitos grupos de proteção diferentes adequados para o uso imediato na síntese da fase sólida dos
30 peptídeos estão disponíveis comercialmente. Além dos vinte aminoácidos naturais mais comuns, os seguintes exemplos de aminoácidos não-naturais e os derivados do aminoácido podem ser usados de acordo com a invenção (abreviaturas comuns entre parênteses): ácido 2-aminoadípico (Aad), ácido 3-
35 aminoadípico (β -Aad), ácido 2-aminobutírico (2-Abu), ácido α,β -dehidro-2-aminobutírico (8-AU), ácido 1-

aminociclopropano-1-carboxílico (ACPC), ácido
 aminoisobutírico (Aib), ácido 3-aminoisobutírico (β -Aib),
 ácido 2-amino-tiazolina-4-carboxílico, ácido 5-aminovalérico
 (5-Ava), ácido 6-aminohexanóico (6-Ahx), ácido 2-
 5 aminoheptanóico (Ahe), ácido 8-aminooctanóico (8-Aoc), ácido
 11-aminoundecanóico (11-Aun), ácido 12-aminododecanóico (12-
 Ado), ácido 2-aminobenzóico (2-Abz), ácido 3-aminobenzóico
 (3-Abz), ácido 4-aminobenzóico (4-Abz), ácido 4-amino-3-
 hidroxí-6-metilheptanóico (Statine, Sta), ácido
 10 aminoxidoacético (Aoa), ácido 2-aminotetralina-2-carboxílico
 (ATC), ácido 4-amino-5-ciclohexil-3-hidroxipentanóico
 (ACHPA), para-aminofenilalanina (4-NH₂-Phe), ácido 2-
 aminopimélico (Apm), bifenilalanina (Bip), para-
 bromofenilalanina (4-Br-Phe), orto-clorofenilalanina (2-Cl-
 15 Phe), meta-clorofenilalanina (3-Cl-Phe), para-
 clorofenilalanina (4-Cl-Phe), meta-clorotirosina (3-Cl-Tyr),
 para-benzoilfenilalanina (Bpa), tert-butilglicina (TLG),
 ciclohexilalanina (Cha), ciclohexilglicina (Chg), desmosina
 (Des), ácido 2,2-diaminopimóico (Dpm), ácido 2,3-
 20 diaminopropiônico (Dpr), ácido 2,4-diaminobutírico (Dbu),
 3,4-diclorofenilalanina (3,4-Cl₂-Phe), 3,4-
 diflurorfenilalanina (3,4-F₂-Phe), 3,5-diiodotirosina (3,5-
 I₂-Tyr), N-etilglicina (EtGly), N-etilasparagina (EtAsn),
 orto-fluorofenilalanina (2-F-Phe), meta-fluorofenilalanina
 25 (3-F-Phe), para-fluorofenilalanina (4-F-Phe), meta-
 fluorotirosina (3-F-Tyr), homoserina (Hse), homofenilalanina
 (Hfe), homotirosina (Htyr), hidroxilisina (HyI), alo-
 hidroxilisina (aHil), 5-hidroxitriptofano (5-OH-Trp), 3- e 4-
 hidroxiprolina (3- ou 4-Hyp), para-iodofenilalanina (4-I-
 30 Phe), 3-iodotirosina (3-I-Tyr), ácido indoline-2-carboxílico
 (Idc), isodesmosina (Ide), alo-isoleucina (a-Ile), ácido
 isonipecótico (Inp), N-metilisoleucina (Melle), N-metillisina
 (MeLys), meta-metiltirosina (3-Me-Tyr), N-metilvalina
 (MeVal), 1-naftilalanina (1-Nal), 2-naftilalanina (2-Nal),
 35 para-nitrofenilalanina (4-NO₂-Phe), 3-nitrotirosina (3-NO₂-
 Tyr), norleucina (Nle), norvalina (Nva), ornitina (Orn),

orto-fosfotirosina (H_2PO_3 -Tyr), ácido octaidroindol-2-carboxílico (Oic), penicilamina (Pen), pentafluorofenilalanina (F_5 -Phe), fenilglicina (Phg), ácido pipecólico (Pip), propargilglicina (Pra), ácido piroglutâmico (PGLU), sarcosina (Sar), ácido tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico (Tic), tienilalanina, e ácido tiazolidina-4-carboxílico (tioprolina, Th).

Como usado neste, o termo "**acíclico**" se refere a uma fração orgânica sem sistema do anel.

10 O termo "**grupo alifático**"; inclui as frações orgânicas definidas pelas cadeias retas ou ramificadas, tipicamente tendo entre 1 a 15 átomos de carbono. Os grupos alifáticos incluem grupos alquil não cíclicos, grupos alquenil e grupos alquinil.

15 Como usado neste, o termo "**alquil**" se refere aos hidrocarbonetos saturados que têm de um a doze átomos de carbono, incluindo grupos alquil lineares, ramificados e cíclicos. Os exemplos de grupos alquil incluem, sem limitação, metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, 20 octil, nonil, decil, isopropil, tert-butil, sec-butil, isobutil, ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, e semelhantes. O termo alquil inclui os grupos alquil não substituídos e grupos alquil substituídos. O termo "**C₁-C_nalquil**", onde n é um número inteiro de 2 a 12, se 25 refere a um grupo alquil que tem de 1 ao número "n" indicado de átomos de carbono.

Como usado neste, o termo "**alquenil**" se refere aos hidrocarbonetos insaturados que têm de dois a doze átomos de carbono, incluindo grupos alquenil não aromáticos cíclicos, e 30 lineares, ramificados e compreendendo entre uma a seis ligações duplas carbono-carbono. Exemplos de grupos alquenil incluem, sem limitação, vinil, alil, 1-propen-2-il, 1-buten-3-il, 1-buten-4-il, 2-buten-4-il, 1-penten-5-il, 1,3-pentadien-5-il, ciclopentenil, ciclohexenil, 35 etilciclopentenil, etilciclohexenil, e semelhantes. O termo alquenil inclui ambos os grupos alquenil não substituídos e

grupos alquênil substituídos. O termo "**C₂-C_nalquênil**", onde n é um número inteiro de 3 a 12, se refere a um grupo alquênil que tem de 2 ao número "n" indicado de átomos de carbono.

Como usado neste, o termo "**alquênil**" se refere aos
 5 hidrocarbonetos insaturados que têm de dois a doze átomos de carbono, incluindo grupos alquênil não aromáticos cíclicos, lineares, ramificados e compreendendo entre uma a seis ligações triplas de carbono-carbono. Os exemplos de grupos alquênil incluem, sem limitação, o etôn timer, 1-propôn timer-3-il, 1-butôn timer-4-il, 2-butôn timer-4-il, 1-pentôn timer-5-il, 1,3-pentadiôn timer-5-il,
 10 e semelhantes. O termo alquênil inclui os grupos alquênil não substituídos e grupos alquênil substituídos. O termo "**C₂-C_nalquênil**", onde n é um número inteiro de 3 a 12, se refere a um grupo alquênil que tem de 2 ao número "n" indicado de átomos de carbono.
 15

A menos que o número de carbonos seja de outra maneira especificado, "**baixo**" como no "**alifático baixo**", "**alquên timer baixo**", "**alquên timer baixo**" e "**alquên timer baixo**", como usado neste significa que a fração tem pelo menos um (dois para o alquên timer e alquên timer) e igual ou menos de 6 átomos de carbono.
 20

Os termos "**cicloalquên timer**", "**alícíclico**", "**carbocíclico**" e expressões equivalentes se referem a um grupo compreendendo um anel carbocíclico saturado ou anel parcialmente insaturado em um sistema de anel carbocíclico único, espiro
 25 (compartilhando um átomo), ou fundido (compartilhando pelo menos de uma ligação) tendo de três a quinze membros de anel. Exemplos de grupos cicloalquên timer incluem, sem limitação, o ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopenten-1-il, ciclopenten-2-il, ciclopenten-3-il, ciclohexil, ciclohexen-1-il, ciclohexen-2-il, ciclohexen-3-il, cicloheptil, biciclo[4,3,0]nonanil, norbornil, e semelhantes. O termo cicloalquên timer inclui grupos cicloalquên timer não substituído e grupos cicloalquên timer substituídos. O termo "**C₃-C_ncicloalquên timer**", onde n é um número inteiro de 4 a 15, se refere a um grupo
 30 cicloalquên timer que tem de 3 ao número "n" indicado de átomos de carbono na estrutura do anel. A menos que o número de

carbonos seja de outra maneira especificado, os grupos **"cicloalquil baixo"** como usados aqui, têm pelo menos 3 e igual ou menos de 8 átomos de carbono em sua estrutura de anel.

5 O termo **"heterocicloalquil"** e expressões equivalentes se referem a um grupo compreendendo um anel carbocíclico saturado ou anel parcialmente insaturado em um sistema de anel carbocíclico único, espiro (compartilhando um átomo), ou fundido (compartilhando pelo menos uma ligação) tendo de três
10 a quinze membros de anel, incluindo de um a seis heteroátomos (por exemplo, N, O, S, P) ou grupos contendo tais heteroátomos (por exemplo, NH, NR_x (R_x é alquil, acil, aril, heteroaril ou cicloalquil), PO₂, SO, SO₂ e semelhantes). Grupos heterocicloalquil podem ser ligados por C ou por
15 heteroátomo (por exemplo, através de um átomo de nitrogênio) onde tal seja possível. Exemplos de grupos heterocicloalquil incluem, sem limitação, pirrolidina, tetrahydrofuranil, tetrahydroditienil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tioxanil, piperazinil,
20 azetidínil, oxetanil, tietanil, homopiperidinil, oxepanil, tiepanil, oxazepínil, diazepínil, tiazepínil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, 2-pirrolínil, 3-pirrolínil, indolínil, 2H-piranil, 4H-piranil, dioxanil, 1,3-dioxolanil, pirazolinil, ditianil, ditiolanil, dihidropiranil,
25 dihidrotienil, dihidrofuranil, pirazolidínil, imidazolinil, imidazolidínil, 3-azabíciclo[3,1,0]hexanil, 3-azabíciclo[4,1,0]heptanil, 3H-indolil, quinolizínil, e açúcares, e semelhantes. O termo heterocicloalquil inclui os grupos heterocicloalquil não substituídos e grupos
30 heterocicloalquil substituídos. O termo **"C_n-heterocicloalquil"**, onde n é um número inteiro de 4 a 15, se refere a um grupo heterocicloalquil tendo de 3 ao número "n" indicado de átomos na estrutura do anel, incluindo pelo menos um grupo ou átomo hetero como definido acima. A menos
35 que o número de carbonos seja especificado de outra maneira, grupos **"heterocicloalquil baixos"** como usados neste, têm pelo

menos 3 e igual ou menos de 8 átomos de carbono em sua estrutura do anel.

Os termos "**aril**" e "anel de aril" se referem aos grupos aromáticos tendo os elétrons " $4n+2$ " π (pi), onde n é um
 5 número inteiro de 1 a 3, em um sistema monocíclico ou policíclico conjugado (fundido ou não) e tendo seis a quatorze átomos de anel. Um sistema de anel policíclico inclui pelo menos um anel aromático. O aril pode ser diretamente ligado, ou conectado através de um grupo C_1 -
 10 C_3 alquil (também referido como o arilalquil ou aralquil). Os exemplos de grupos aril incluem, sem limitação, o fenil, benzil, fenetil, 1-feniletíl, tolil, naftil, bifenil, terfenil, indenil, benzociclooctenil, benzocicloheptenil, azulenil, acenaftilenil, fluorenil, fenanternil, antracenil,
 15 e semelhantes. O termo aril inclui os grupos aril não substituídos e grupos aril substituídos. O termo " C_6 - C_n aril", onde n é um número inteiro de 6 a 15, se refere a um grupo aril que tem de 6 ao número "n" indicado de átomos na estrutura do anel, incluindo pelo menos um grupo ou átomo
 20 hetero como definido acima.

Os termos "**heteroaril**" e "**anel heteroaril**" se referem a grupos aromáticos que têm os elétrons " $4n+2$ " π (pi), onde n é um número inteiro de 1 a 3, em um sistema monocíclico ou policíclico conjugado (fundido ou não) e tendo cinco a
 25 quatorze membros de anel, incluindo um a seis heteroátomos (por exemplo N, O, S) ou grupos que contêm tais heteroátomos (por exemplo NH, NR_x (R_x é alquil, acil, aril, heteroaril ou cicloalquil), SO e semelhantes). Um sistema de anel policíclico inclui pelo menos um anel heteroaromático.
 30 Heteroarils podem ser ligados diretamente, ou conectados através de um grupo de C_1 - C_3 alquil (também referido como heteroarilalquil ou heteroaralquil). Os grupos de heteroaril podem ser unidos por C ou por heteroátomo (por exemplo, através de um átomo de nitrogênio), onde tal seja possível.
 35 Os exemplos de grupos de heteroaril incluem, sem limitação, o piridil, imidazolil, pirimidinil, pirazolil, triazolil,

tetrazolil, furil, tienil; isooxazolil, tiazolil, oxazolil, isotiazolil, pirrollil, quinolinil, isoquinolinil, indolil, isoindolil, cromenil, isocromenil, benzimidazolil, benzofuranil, cinolinil, indazolil, indolizininil, ftalazinil, 5 piridazinil, pirazinil, triazinil, isoindolil, pteridinil, purinil, oxadiazolil, tiadiazolil, furazanil, benzofurazanil, benzotiofenil, benzotienil, benzotiazolil, benzoxazolil, quinazolinil, quinolizininil, quinolonil, isoquinolonil, quinoxalinil, naftiridinil, furopiridinil, carbazolil, 10 fenantridinil, acridinil, perimidinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, dibenzofurnail, e semelhantes. O termo heteroaril inclui ambos os grupos heteroaril não substituídos e grupos heteroaril substituídos. O termo "**C₅-C_nheteroaril**", onde n é um número inteiro de 6 a 15, se refere a um grupo heteroaril que tem de 5 ao número "n" indicado de átomos na estrutura do anel, incluindo pelo menos um grupo ou átomo hetero como definido acima.

Os termos "**heterociclo**" ou "**heterocíclico**" incluem grupos heterocicloalquil e heteroaril. Os exemplos dos 20 heterociclos incluem, sem limitação, o acridinil, azocinil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotiofuranil, benzotiofenil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzotetrazolil, benzoisoxazolil, benzoisotiazolil, benzimidazolinil, carbazolil, 4 α H-carbazolil, carbolinil, cromanil, cromenil, 25 cinolinil, decahidroquinolinil, 2H,6H-1,5,2-ditiazinil, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanil, furazanil, imidazolidinil, imidazolinil, imidazolil, 1H-indazolil, indolenil, indolinil, indolizininil, indolil, 3H-indolil, isobenzofuranil, isocromanil, isoindazolil, isoindolinil, 30 isoindolil, isoquinolinil, isotiazolil, isoxazolil, metilenedioxifenil, morfolinil, naftiridinil, octahidroisoquinolinil, oxadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, oxazolidinil, oxazolil, oxazolidinil, pirimidinil, 35 fenantridinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxatiinil, fenoxazinil, ftalazinil, piperazinil,

piperidinil, piperidonil, 4-piperidonil, piperonil, pteridinil, purinil, piranil, pirazinil, pirazolidinil, pirazolinil, pirazolil, piridazinil, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinil, piridil, 5 pirimidinil, pirrolidinil, pirrolinil, 2H-pirrolil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, 4H-quinolizininil, quinoxalinil, quinuclidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinolinil, tetrazolil, 6H-1,2,5-tiadiazinil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,5-tiadiazolil, 10 1,3,4-tiadiazolil, tiantrenil, tiazolil, tienil, tienotiazolil, tienooxazolil, tienoimidazolil, tiofenil, triazinil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,5-triazolil, 1,3,4-triazolil, xantenil, e semelhantes. O termo heterociclo inclui grupos heterocíclicos não substituídos e grupos 15 heterocíclicos substituídos.

O termo "**amina**" ou "**amino**" como usado neste, se refere a uma fração não substituída ou substituída da fórmula $-NR^aR^b$, em que o R^a e o R^b são cada um independentemente hidrogênio, alquil, aril, ou heterociclil, ou o R^a e o R^b , tomados juntos 20 com o átomo de nitrogênio a que são unidos, formam um anel heterocíclico. O termo amina inclui os compostos ou as frações em que um átomo de nitrogênio é ligado covalentemente pelo menos a um carbono ou heteroátomo. Assim, os termos "**alquilamina**" e "**dialquilamina**" como usados neste significam 25 um grupo de amina que têm respectivamente um e pelo menos dois grupos C_1 - C_6 alquil unidos a isso. O termo "**arilamina**" e "**diarilamina**" incluem grupos onde o nitrogênio é limitado a pelo menos um ou dois grupos aril, respectivamente. O termo "**amida**" ou "**aminocarbonil**" inclui os compostos ou as frações 30 que contêm um átomo do nitrogênio que é ligado ao carbono de um grupo carbonil ou tiocarbonil. O termo acilamina se refere a um grupo amina ligado diretamente a um grupo acil como definido neste.

O termo "**nitro**" significa $-NO_2$; os termos "**halo**" e 35 "**halogênio**" se referem aos substituintes de bromo, cloro, flúor ou iodo; o termo "**tiol**", "**tio**", ou "**mercapto**"

significam SH; e o termo "hidroxil" ou "hidróxi" significam -OH. O termo "**alquiltio**" se refere a um grupo alquil, tendo um grupo sulfidril ligado a esse. Os grupos alquiltio apropriados incluem os grupos que têm de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. O termo "**alquilcarboxil**" como usado neste significa um grupo alquil que tem um grupo carboxil unido a este.

O termo "**alcóxi**" ou "**alcóxi baixo**" como usado neste significa um grupo alquil que tem um átomo de oxigênio unido a isso. Os grupos alcóxi representativos incluem os grupos que têm de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi e semelhantes. Os exemplos de grupos alcóxi incluem metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, pentoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, grupos triclorometoxi e semelhantes. O termo alcóxi inclui ambos os grupos alcóxi não substituídos ou substituídos, etc., assim como grupos peralogenados do alquiloxi.

O termo "**carbonil**" ou "**carbóxi**" inclui compostos e as frações contendo um carbono conectado com uma ligação dupla a um átomo de oxigênio. Exemplos de frações que contêm um carbonil incluem aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidos, ésteres, anidridos, etc.

O termo "acil" se refere a um grupo carbonil que é unido através de seu átomo de carbono a um hidrogênio (isto é, formil), um grupo alifático (C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 alquenil, C_1 - C_6 alquinil, por exemplo, acetil), um grupo cicloalquil (C_3 - C_8 cicloalquil), um grupo heterocíclico (C_3 - C_8 heterocicloalquil e C_5 - C_6 heteroaril), um grupo aromático (C_6 aril, por exemplo, benzoil), e semelhantes. Os grupos acil podem ser grupos acil não substituídos ou substituídos (por exemplo, saliciloil).

Compreender-se-á que "**substituição**" ou "**substituído com**" inclui a condição implícita que tal substituição é de acordo com a valência permitido do átomo substituído e do substituinte, e que a substituição resulta em um composto

estável, por exemplo, que não se submete espontaneamente à transformação como pelo rearranjo, ciclização, eliminação, etc. Como usado neste, o termo "**substituído**" deve incluir todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos.

5 Em um aspecto amplo, os substituintes permissíveis incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não-aromáticos de compostos orgânicos. Os substituintes permissíveis podem ser um ou vários. O termo "**substituído**",
 10 quando em associação com qualquer um dos grupos anteriores se refere a um grupo substituído em uma ou várias posições com os substituintes tais como o acil, amina (incluindo amina simples, mono e dialquilamina, mono e diarilamina e alquilarilamina), acilamina (incluindo carbamoil, e ureído),
 15 alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, alcoxycarbonil, carboxi, carboxilato, aminocarbonil, mono e dialquilaminocarbonil, ciano, azida, halogênio, hidróxil, nitro, trifluorometil, tio, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonil, tiocarboxilato, alquil mais baixo,
 20 alquenil mais baixo, alquinil mais baixo, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, alcoxi mais baixo, ariloxi, ariloxycarboniloxi, benziloxi, benzil, sulfinil, alquilsulfinil, sulfonil, sulfato, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, fosfinato, oxo, guanidina, imina, formil
 25 e semelhantes. Qualquer um dos substituintes acima podem ainda ser substituídos se permissível, por exemplo, se o grupo contém um grupo alquil, um grupo aril, ou outro.

O termo "**solvato**" se refere a uma associação física de um composto desta invenção com uma ou várias moléculas de
 30 solvente, orgânicas ou inorgânicas. Esta associação física inclui a ligação do hidrogênio. Em determinados exemplos, o solvato será capaz da isolação, por exemplo, quando uma ou várias moléculas de solvente são incorporadas no arranjo de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange a fase de
 35 solução e solvatos isoláveis. Solvatos exemplares incluem

hidratos, etanolatos, metanolatos, hemietanolatos, e semelhantes.

Um **"sal farmacologicamente aceitável"** de um composto significa um sal de um composto que é farmacologicamente aceitável. Sais desejáveis são os de um composto que retêm ou melhoram a eficácia e propriedades biológicas dos ácidos e das bases livres do composto mãe como definidos neste ou que se aproveitam de uma funcionalidade carregada intrinsecamente básica ou ácida na molécula e que não é biologicamente ou de outra maneira não desejável. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são descrito também, por exemplo, em Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977). Tais sais incluem:

(1) sais de adição ácida, formados em uma funcionalidade básica ou carregada positivamente, pela adição de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido hidroiodico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido nítrico, ácido fosfórico, carbonato formando agentes, e semelhantes; ou formados com ácidos orgânicos tais como o ácido acético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido pivalico, ácido t-butilacético, ácido β -hidroxibutírico, ácido valérico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanepropiônico, ácido pirúvico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido 1,2-etano-disulfônico, ácido 2-hidroxietanosulfônico, ácido ciclohexilaminosulfônico, ácido benzenesulfônico, ácido sulfanílico, ácido 4-clorobenzenesulfônico, ácido 2-naftalenesulfônico, ácido 4-toluenesulfônico, ácido camforsulfônico, ácido 3-fenil propiônico, ácido lauril sulfônico, ácido lauril sulfúrico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido laurico, ácido embônico (pamônico), ácido palmônico, ácido pantotênico, ácido lactobiônico, ácido algínico, ácido galactárico, ácido

galacturônico, ácido glucônico, ácido glucoheptônico, ácido glutâmico, ácido naftóico, ácido hidroxinaptóico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido esteárico, ácido mucônico, e semelhantes;

- 5 (2) sais de adição de base, formados quando um próton ácido presente no composto mãe é substituído por um íon metálico, incluindo, um íon de metal alcalino (por exemplo, lítio, sódio, potássio), íon de metal alcalino terroso (por exemplo magnésio, cálcio, bário), ou outros íons metálicos
10 tais como alumínio, zinco, ferro e semelhantes; ou coordenado com uma base orgânica tal como amônia, etilamina, dietilamina, etilenediamina, N, N'-dibenziletilenediamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, piperazina, cloroprocaína, procaína, colina,
15 lisina e semelhantes.

Sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser sintetizados a partir do agente mãe que contém uma fração básica ou ácida, por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais são preparados reagindo as formas básicas ou livres de ácido
20 destes agentes com uma quantidade estequiométrica da base ou do ácido apropriado na água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois. Os sais podem ser preparados *in situ*, durante a isolação ou purificação final do agente ou separadamente pela reação de um composto purificado da
25 invenção em sua forma livre de ácido ou básica com a base ou o ácido correspondente desejado, e isolando o sal formado assim. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" também inclui os compostos zwitteriônicos que contém um grupo catiônico ligado covalentemente a um grupo aniônico, como
30 eles são "sais internos".

Todas as formas ácidas, de sal, básicas, e outras iônicas e não-iônicas dos compostos descritos são incluídas como compostos da invenção. Por exemplo, se um composto é mostrado como um ácido neste, as formas de sal do composto
35 também são incluídas. Do mesmo modo, se um composto é

mostrado como um sal, as formas ácidas e/ou básicas também são incluídas.

"Abeta", "A β " ou " **β -amilóide**", é definido como qualquer peptídeo resultando da clivagem mediada pela beta-secretase da Proteína Precursora do Beta Amilóide (APP), incluindo para peptídeos dos exemplos de aminoácidos 37, 38, 39, 40, 41, 42, e 43, e estendendo a partir do sítio de clivagem beta-secretase para os aminoácidos 37, 38, 39, 40, 41, 42, ou 43. Também se inclui as espécies truncadas de N-terminais dos peptídeos acima, tais como as formas piroglutâmicas pE3-40, pE3-42, pE3-43, pE1 1 -42, pE1 1 -43 e semelhantes. Para conveniência da nomenclatura, "A β_{1-42} ", pode ser referido neste como "A β (1-42)"; ou simplesmente como "AB₄₂" (e do mesmo modo para qualquer outro peptídeo de amilóide discutido neste). Como usado aqui, os termos "**Abeta**", "**A β** ", " **β -amilóide**" ou "**amilóide- β** ", são sinônimos na referência coletivamente às espécies de peptídeo truncadas e não-truncadas da sequência entre os sítios de clivagem β - e γ - da APP.

O termo "**doença de amilóide- β** " ou "**doença relacionada ao amilóide- β** " pode ser usado para deficiência cognitiva leve; demência vascular; mal de Alzheimer precoce; mal de Alzheimer, incluindo o mal de Alzheimer esporádico (não-hereditário) e mal de Alzheimer familiar (hereditário); declínio cognitivo relativo à idade; angiopatia amilóide cerebral ("CAA"); hemorragia cerebral hereditária; demência senil; síndrome de Down; miosite de corpos de inclusão ("IBM"); ou degeneração macular relativa à idade ("ARMD"), Deficiência cognitivo leve ("MCI"), angiopatia amilóide cerebral ("CAA"), degeneração macular relativa à idade (ARMD).

"AUC" está na área sob uma curva representando a concentração de um composto em uma amostra biológica de um sujeito como uma função do tempo que segue a administração do composto ao sujeito. Exemplos de amostras biológicas incluem fluidos biológicos tais como o plasma e o sangue, ou

homogenatos do órgão tais como homogenatos do cérebro ou do fígado. O AUC pode ser determinado medindo a concentração de um composto em uma amostra biológica tal como o plasma, sangue ou homogenato do cérebro usando métodos tais como a cromatografia líquida - espectrometria de massa em tandem (LC/MS/MS), em vários intervalos de tempo, e no cálculo da área sob a curva de concentração-versus-tempo. Os métodos apropriados para calcular o AUC a partir de uma curva de concentração-versus-tempo da droga são conhecidos na técnica.

10 Como relevante para a descrição aqui, um AUC para 3APS pode ser determinado medindo a concentração de 3APS no plasma, no sangue ou no homogenato do cérebro de um sujeito seguinte à administração oral de um composto das Fórmulas (I), (I-A), (I-C), (I-D), (I-E), (I-P), (I-P2), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) ou (XII-A), ao

15 sujeito. A menos que de outra maneira notado neste; AUC significa $AUC_{0-\infty}$, como definido mais no Exemplo 4.

"Biodisponibilidade" se refere à taxa e quantidade de uma droga que alcança a circulação sistêmica de uma sujeito seguinte a administração da droga ou pró-droga desta ao paciente e pode ser determinada pela avaliação, por exemplo, do perfil da concentração-versus-tempo do plasma ou do sangue para a droga. Os parâmetros úteis na caracterização de uma curva de concentração-versus-tempo do plasma ou do sangue

20 incluem a área sob a curva (AUC), o tempo para o pico de concentração (T_{max}), e a concentração máxima da droga (C_{max}). A biodisponibilidade é expressa freqüentemente como $F(\%)$ que se refere à taxa em porcentagem da AUC do composto para um modo específico de administração (por exemplo, oralmente) sobre a

25 AUC do composto após uma administração IV.

"Bioequivalência" se refere à equivalência da taxa e da extensão da absorção de uma droga após a administração de doses iguais da droga ou pró-droga a um paciente. Como usado aqui, dois perfis de concentração de plasma ou sangue são

35 bioequivalentes se o intervalo de confiança de 90% para a taxa da resposta média dos dois perfis estiver dentro dos

limites de 0,8 e 1,25. A resposta média inclui pelo menos um dos parâmetros característicos de um perfil tais como a $C_{\max}$, $T_{\max}$, e AUC.

5 " $C_{\max}$ " é a concentração máxima de uma droga na amostra biológica de um sujeito depois da administração de uma dose da droga ou pró-droga ao sujeito.

 " $T_{\max}$ " é o tempo para a concentração máxima ($C_{\max}$) de uma droga na amostra biológica de um sujeito depois da administração de uma dose da droga ou pró-droga ao sujeito.

10 Como usado aqui o termo "**quantidade efetiva**" se refere a quantidade ou a dose do composto, sobre a administração única ou múltipla da dose ao paciente, que fornece o efeito desejado no paciente sob diagnóstico ou o tratamento. Uma quantidade efetiva pode prontamente ser determinada pelo
15 diagnosticador, como uma pessoa versada na técnica, pelo uso de técnicas conhecidas e observando os resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Na determinação da quantidade ou dose efetiva do composto administrada, um número de fatores são considerados pelo diagnosticador, incluindo, mas não
20 limitados a: tamanho, idade e saúde geral do sujeito; doença específica envolvida; grau de ou envolvimento ou severidade da doença; resposta do sujeito individual; composto particularmente administrado; modo da administração; características de biodisponibilidade da preparação
25 administrada; regime da dose selecionado; uso concomitante de medicamento; e outras circunstâncias relevantes.

 Como usado neste o termo "**biodistribuição terapêutica de 3APS**" se refere a um ou vários parâmetros farmacocinéticos de 3APS que afetam a atividade terapêutica do 3APS. Exemplos de
30 tais parâmetros farmacocinéticos (PK) incluem, mas não são limitados a: biodisponibilidade de 3APS, AUC de 3APS, níveis de 3APS no cérebro, níveis CSF de 3APS, $C_{\max}$ de 3APS, $T_{\max}$ de 3APS e/ou bio-absorção de 3APS, etc.

 Como usado neste os termos "**eficácia terapêutica aumentada de 3APS (ou termos semelhantes, por exemplo, aumentando, aumentado em, etc.)**" e "**eficácia terapêutica**
35

melhorada de 3APS (ou termos semelhantes, por exemplo, melhorando, melhora, etc.)" se referem a uma eficácia aumentada de 3APS como medida, por exemplo, por um ou vários parâmetros listados abaixo "biodistribuição terapêutica de 3APS" acima, por exemplo, por 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 125%, etc., ou mesmo mais, por exemplo, 2 ou 4 vezes, ou mesmo mais quando administrado a um sujeito, por exemplo, animal ou humano, que o aumento é em respeito à mesma dose molar equivalente de 3APS administrado oralmente em solução de água. Preferivelmente tais % de aumentos são atingidas também no que diz respeito ao 3APS administrado oralmente na formulação da Tabela 3 de USSN 11/103.656, depositado em 12 de abril de 2005. A eficácia pode também ser como medida, por exemplo, pelo efeito nas características de uma doença tal como mal de Alzheimer, por exemplo, pela redução das placas ou da carga de A β no cérebro, ou por uma melhoria nas manifestações selecionadas da doença, por exemplo, perda de memória, cognição, raciocínio, julgamento, orientação, etc. Veja USSN 11/103.656, depositado em 12 de abril de 2005, para detalhes sobre como medir efeitos em características de tais doenças.

O termo "**diminuição do metabolismo de 3APS**" (ou termos relacionados tais como a redução, menos, diminuindo, diminuído, reduzido, etc.) se refere à diminuição do grau ou da quantidade do metabolismo de primeira passagem no aparelho GI ou no fígado do 3APS (administrando-o a um sujeito não-oralmente ou em formulações orais particulares ou sob a forma de uma pró-droga), por exemplo, por 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, ou mesmo 100%, cuja diminuição é com respeito ao grau ou quantidade do metabolismo de 3APS que ocorre quando a mesma dose molar equivalente de 3APS é administrada oralmente em solução de água. Preferivelmente tais % de diminuições são conseguidas também em relação ao 3APS administrado oralmente na formulação da Tabela 3 de USSN 11/103.656, depositado em 12 de abril de 2005.

O termo "**redução dos efeitos colaterais de 3APS**" se refere à diminuição da quantidade ou severidade de um ou vários efeitos colaterais de 3APS por, por exemplo, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, ou 99.9%,
5 ou mesmo 100%, cuja diminuição é em relação à quantidade ou à severidade de um efeito colateral de 3APS que é exibido quando a mesma dose molar equivalente de 3APS é administrada oralmente na solução de água. Preferivelmente tais % das diminuições são conseguidas também no que diz respeito ao
10 3APS administrado oralmente nas formulações da tabela 3 de USSN 11/103.656, depositada em 12 de abril de 2005.

Mais geralmente, os termos diminuição etc., aumento etc., se refere no contexto aqui às mudanças de porcentagem, por exemplo, por 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%,
15 90%, 95%, 99%, 125%, etc., ou mesmo mais, por exemplo, 2 ou 4 vezes, ou até mais.

Todos os dados farmacocinéticos na USSN 11/103.656, depositada em 12 de abril de 2005, são incorporados neste por referência, incluindo os dados do exemplo 1 e da Tabela 3,
20 por exemplo, para formar uma base comparativa para os efeitos conseguidos pelas presentes invenções.

Se referindo ao "3APS" sendo produzido (por exemplo, liberado de uma formulação ou pró-droga), todas as formas de 3APS estão incluídas, por exemplo, solvatos deste, formas
25 dissociadas ionicamente deste, formas carregados deste, etc.

"Farmaceuticamente aceitável" se refere às drogas, medicamentos, ingredientes inertes etc., que o termo descreve, apropriados para o uso em contato com os tecidos dos seres humanos e animais inferiores sem toxicidade,
30 incompatibilidade, instabilidade, irritação, resposta alérgica impróprias e semelhantes, proporcional com uma relação razoável de benefício/risco. Preferivelmente se refere a um composto ou composição que é aprovada ou aprovável por uma entidade reguladora do governo Federal ou
35 Estadual ou listado na Farmacopéia Americana ou em outra

farmacopéia reconhecida geralmente para o uso em animais e Mais particularmente em humanos.

5 **"Veículos farmacêuticamente aceitáveis"** se refere a um diluente, adjuvante, excipiente, ou veículo com que um composto é administrado.

"Composição farmacêutica" se refere a pelo menos um composto e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, com que o composto é administrado a um paciente.

10 **"Prevenindo"** ou **"prevenção"** é destinado a se referir a pelo menos a redução da probabilidade do risco (ou da susceptibilidade a) de adquirir uma doença ou desordem (isto é, fazendo com que pelo menos um dos sintomas clínicos da doença não se desenvolva em um paciente que possa ser exposto ou predisposto à doença, mas ainda não experimenta nem mostra
15 os sintomas da doença).

"Tratando" ou **"tratamento"** de qualquer doença ou desordem se refere, em algumas modalidades, ao melhoramento pelo menos de uma doença ou desordem (isto é, prendendo ou reduzindo o desenvolvimento da doença ou pelo menos de um dos
20 sintomas clínicos desta). Em determinadas modalidades "tratando" ou "tratamento" se refere à melhora em pelo menos um parâmetro físico, que pode ou não pode ser discernível pelo paciente. Em determinadas modalidades, "tratamento" ou "tratamento" se refere à inibição da doença ou desordem,
25 fisicamente, (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente, (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Em determinadas modalidades, "tratando" ou "tratamento" se refere ao atraso do início da doença ou desordem. O termo "tratando" se refere
30 à qualquer indício de sucesso no tratamento ou melhora de um ferimento, patologia ou condição, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo tal como a redução; remissão; diminuição dos sintomas ou feitura do ferimento, patologia ou condição mais toleráveis ao sujeito; retardamento na taxa de
35 degeneração ou declínio; fazer o ponto final de degeneração menos debilitante; melhoramento do bem estar físico ou mental

do sujeito; ou, em algumas situações, impedindo o início da demência. O tratamento ou melhora dos sintomas podem ser baseados em parâmetros objetivos ou subjetivos; incluindo os resultados de um exame físico, de uma avaliação psiquiátrica, ou um teste de cognição tal como CDR, MMSE, DAD, ADAS-Cog, ou outro teste conhecido na técnica. Por exemplo, os métodos da invenção tratam com sucesso uma demência de um sujeito retardando a taxa de ou diminuindo a extensão do declínio cognitivo.

10 **"Quantidade terapêutica efetiva"** significa a quantidade de composto que, quando administrado a um paciente para tratar ou prevenir uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento ou prevenção da doença. A "quantidade terapêutica efetiva" variará dependendo do composto, da doença e de sua
15 severidade, e a idade, peso, etc., do paciente que tem a doença a ser tratada ou prevenida.

Referência será feita agora em detalhe a determinadas modalidades dos compostos e dos métodos. As modalidades descritas não são destinadas a serem limitantes da invenção.

20 Em um aspecto adicional a invenção inclui a administração de 3APS que não seja através de um emplasto transdérmico, ou não pela administração tópica em uma composição, por exemplo, loções, cremes, soluções, géis ou sólidos ou não pela injeção subcutânea, intravenosa ou
25 intraperitoneal, ou não intraespalmente, ou intracerebralmente.

II. Compostos da invenção

A presente invenção se refere aos métodos, compostos e composições para liberar em um sujeito, preferivelmente um
30 sujeito humano, o ácido 3-amino-1-propanosulfônico, ou sais deste, também referido aqui como 3APS. A invenção abrange os compostos que produzirão ou gerarão 3APS, *in vitro* ou *in vivo*.

Em uma modalidade preferida, os compostos da invenção
35 incluem as pró-drogas que produzirão ou gerarão 3APS uma vez administrado ao ser humano. Sem desejar ser limitado pela

teoria, em alguns aspectos as pró-drogas de acordo com a invenção compreendem uma "fração de modulação farmacocinética", por exemplo, B, abaixo, ligada covalentemente, mas dissociavelmente ao 3APS que, por exemplo, por uma ligação, L, abaixo, que será clivada uma vez no sangue, plasma ou outro tecido específico (por exemplo, cérebro), liberando desse modo o 3APS.

Assim, em um aspecto, a invenção se refere a um composto de Fórmula I:

10

B- L - A (I)

assim como sais, metabólitos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis desses, onde:

15

B é uma fração de modulação farmacocinética, que é ligada opcionalmente também à A diretamente ou indiretamente através de um grupo de ligamento adicional L;

A é a fração do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (isto é, 3APS ligado à L-B); e

20

L é uma ligação clivável para acoplamento covalente e dissociável de B à A (preferivelmente e tipicamente através do grupo NH_2), ou está ausente, por meio de que L pode ser uma ligação direta ou uma estrutura química adicional que fornece uma ligação clivável.

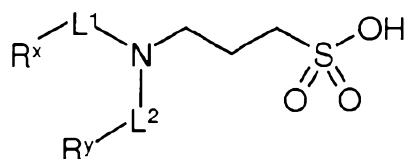
25

Frações de modulação farmacocinética apropriadas (por exemplo, B) incluem frações de aminoácido ou peptídeo, frações de carbamato, frações amida não-aminoácido, frações e análogos de derivados de carboidrato tais como frações de derivados de inositol, N-hidroxi e derivados destes (por exemplo, onde o H no OH é substituído por um grupo de proteção OH). B pode também compreender uma molécula de 3APS duplo protegida cíclica e precursores (por exemplo, onde uma fração conecta NH_2 e SO_3H de 3APS, por exemplo, ácidos sulfínicos, tiols, sulfuretos, disulfetos, etc.), e combinações disso. Mais geralmente as frações de B incluem grupos de proteção. B também pode ser a própria molécula de 3APS (veja dímeros gêmeos).

35

As ligações apropriadas L serão qualquer uma que seja clivada como descrito aqui, por exemplo, pelas enzimas mencionadas neste ou por outras no sangue, plasma e ou neurônios, *in vitro* ou *in vivo*. As ligações compreenderão
 5 geralmente uma ligação que seja conhecida por ser tão clivável quanto, mas não limitada a ligação de, um peptídeo, amida, éster, sulfureto, bissulfeto, carboxamato, uréia, -N-O-, etc., e outras como demonstrado, por exemplo, nas estruturas descritas neste, que são no geral aplicáveis como
 10 ligações, L, nos compostos em geral. A clivabilidade real do ligante pode ser avaliada *in vitro* e/ou *in vivo* usando testes e ensaios hidrolíticos, enzimáticos (por exemplo, peptidase, pectase) ou metabólicos conhecidos na técnica. O pedido internacional de PCT WO 91/14434, pedidos publicados U.S.
 15 2005/0096317, U.S. 2006/0046967 e o pedido provisório U.S. 60/xxx, xxx depositados simultaneamente, são todos incorporados neste por referência desde já que eles descrevem uma variedade de ligantes que podem ser úteis de acordo com a presente invenção.

20 Em outro aspecto, a invenção se refere à Fórmula I-A (e sais, ésteres e solvatos deste)



(I-A)

onde,

25 R^x e o R^y são selecionados independentemente do hidrogênio e de um grupo de proteção, onde R^x e R^y não são ambos hidrogênio; e

L^1 e L^2 são cada, uma ligação clivável; onde quando R^x for H, L^1 está ausente, e quando o R^y for H, então L^2 está ausente.

30 O termo "grupo de proteção" se refere a um grupo que inibe e que reduz o metabolismo do grupo amina do 3APS. Os exemplos de grupos de proteção incluem, sem limitação, um

resíduo de aminoácido, carbamato, amida não-aminoácido, resíduo de derivado de carboidrato, um resíduo de derivado de N-hidroxi, um grupo de proteção duplo cíclico, e semelhantes.

De acordo com modalidades preferidas, os compostos da
5 invenção exibem propriedades vantajosas numerosas. Em uma modalidade, o composto é uma pró-droga que ultrapassa o metabolismo de primeira passagem pelo fígado e/ou trato digestivo (por exemplo, aparelho digestivo, estômago, ou intestino) que é associado com a administração de 3APS, per
10 se, aumentando desse modo a biodistribuição e/ou biodisponibilidade do 3APS em comparação a uma administração de um equivalente molar do 3APS. A ultrapassagem do metabolismo de primeira passagem hepático modifica, melhora ou aumenta os parâmetros farmacocinéticos de 3APS tais como o
15 AUC, o C_{max} e/ou T_{max} de 3APS. Em uma modalidade, o composto é uma pró-droga que exiba uma absorção aumentada pelo trato gastrointestinal, comparado à administração de um equivalente molar de 3APS per se. Em uma modalidade, o composto é uma pró-droga que fornece uma liberação lenta de 3APS sobre o
20 tempo. Em outra modalidade, o composto é uma pró-droga que aumenta os níveis do cérebro de 3APS quando comparado à administração de um equivalente molar de 3APS per se. Em outra modalidade, o composto é uma pró-droga que diminui os efeitos colaterais comuns associados com a administração de
25 3APS per se. Por exemplo, em uma modalidade preferida, a pró-droga exibe uma tolerabilidade gastrointestinal melhor do que o 3APS.

Em modalidades preferidas os compostos e/ou composições da invenção conseguem um ou vários dos seguintes benefícios:
30 (1) redução da dose molar de 3APS administrada a um paciente (por exemplo, devido a uma absorção melhorada quando comparada ao 3APS ou devido a uma redução no metabolismo de primeira passagem de 3APS); (2) prevenção dos efeitos colaterais comuns tais como a irritação gastrointestinal
35 associada com uma administração oral de 3APS; (3) melhoria da penetração de 3APS através do BBB; (4) reduzindo dos efeitos

colaterais associadas com o 3APS (por exemplo, diminuindo problemas gastrintestinais ou aumentando a quantidade relativa de 3APS que alcança o cérebro; (5) aumento da concentração ou níveis de 3APS em tecidos desejados ou em fluidos (por exemplo, cérebro, CSF). Outros benefícios serão
5 aparentes àqueles versados na técnica.

A invenção relativa à ambas as formas de sal e ácido/base dos compostos da invenção. Por exemplo, a invenção é relativa não somente às formas de sal particulares dos compostos mostrados aqui como sais, mas também a invenção
10 inclui outros sais farmacêuticamente aceitáveis, e a forma de ácido e/ou base do composto. A invenção também é relativa às formas de sal dos compostos mostrados neste. Os compostos da invenção são mostrados também na **Tabela 1, Tabela 2, Tabela**
15 **3, Tabela 4 e Tabela 4B** abaixo.

Os compostos da presente invenção podem exibir o polimorfismo. Os polimorfos dos compostos de acordo com esta invenção podem ser preparados pela cristalização sob diferentes condições. Por exemplo, usando solventes
20 diferentes ou misturas de solventes diferentes para a recristalização; cristalização em temperaturas diferentes; vários modos de refrigeração que variam de muito rápido a muito lento durante a cristalização. Os polimorfos podem também ser obtidos aquecendo ou derretendo uma pró-droga
25 seguida pela refrigeração gradual ou rápida. A presença de polimorfos pode ser determinada pela espectroscopia NMR de sonda sólida, pela espectroscopia IR, pela calorimetria de varredura diferencial, pela difração de raio X do pó ou por outras técnicas semelhantes.

Os compostos da presente invenção podem também existir sob a forma de um solvato, por exemplo, hidrato, etanolato, n-propanolato, iso-propanolato, 1-butanolato, 2-butanolato e solvatos de al. solventes fisiologicamente aceitáveis, tais como os solventes da Classe 3 descritos na *International*
35 *Conference on Harmonization (ICH), Guidance for Industry, Q3C*

Impurities: Residual Solvents (1997). A presente invenção inclui cada solvato e misturas destes.

A fração de aminoácido ou peptídica, a fração de carbamato, a fração de amida não-aminoácido, a fração e os
5 análogos derivados de carboidrato tais como derivados de inositol, a fração e os derivados de N-hidroxi, ou qualquer outra fração de modulação farmacocinética das pró-drogas, incluindo 3APS duplo protegido cíclico e precursores (por exemplo, ácidos sulfínicos, tiol, sulfeto, bissulfeto, etc.),
10 e combinações disso, de acordo com a invenção podem ser clivados antes da absorção pelo trato gastrointestinal (por exemplo, dentro do estômago ou do lúmen intestinal) e/ou após a absorção pelo trato gastrointestinal (por exemplo, no tecido intestinal, sangue, fígado, ou em outro tecido
15 apropriado de um mamífero). Em determinadas modalidades, o 3APS permanece ligado covalentemente à fração de modulação farmacocinética durante o trânsito através da barreira mucosal intestinal para fornecer a proteção do metabolismo pré-sistêmico. Em determinadas modalidades, as frações de
20 modulação farmacocinéticas de acordo com a invenção não são metabolizadas essencialmente ao 3APS correspondente dentro das células do intestino ou do fígado (por exemplo, enterócitos, hepatócitos), mas geram a molécula mãe de 3APS uma vez dentro da circulação sistêmica. Em determinadas
25 modalidades, pelo menos algumas das pró-drogas administradas geram o 3APS correspondente somente uma vez no cérebro, isto é após de ele ter passado a barreira cérebro-sangue (BBB). A clivagem da fração de modulação farmacocinética de pró-drogas de acordo com a invenção depois da absorção pelo trato
30 gastrointestinal pode permitir que estas pró-drogas a serem absorvidas na circulação sistêmica pelo transporte ativo, difusão passiva, ou por uma combinação de processos ativos e passivos. Dessa forma, em determinadas modalidades, uma composição, formulação ou forma de dosagem farmacêuticas da
35 presente invenção é capaz de manter uma concentração terapêutica efetiva de 3APS no plasma ou sangue de um

paciente por um período de tempo de pelo menos aproximadamente 1 hora, pelo menos 2 horas, pelo menos 3 horas, 4 horas, por pelo menos aproximadamente 8 horas, por um período de pelo menos aproximadamente 12 horas, pelo menos de aproximadamente 16 horas, pelo menos de aproximadamente 20 horas, e em determinadas modalidades por pelo menos aproximadamente 24 horas após a composição farmacêutica, formulação, ou forma de dosagem compreendendo um composto correspondente de acordo com a invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável for administrado oralmente ao paciente. Em determinadas modalidades, uma composição, formulação, ou forma de dosagem farmacêutica da presente invenção é capaz de melhorar o T_{max} de 3APS pelo menos por 2 vezes, ou pelo menos por 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes ou mais.

A fração de modulação farmacocinética de certos compostos de acordo com a invenção pode ser tanto clivada quimicamente e/ou enzimaticamente. Uma ou várias enzimas presentes no estômago, lúmen intestinal, tecido intestinal, sangue, fígado, cérebro, ou em qualquer outro tecido apropriado de um mamífero pode clivar enzimaticamente o aminoácido ou a fração peptídica do composto. Se a fração de modulação farmacocinética é clivada após a absorção pelo trato gastrointestinal, certos compostos de acordo com a invenção podem ter a oportunidade de serem absorvidos na circulação sistêmica do intestino grosso. Em determinadas modalidades, a fração de modulação farmacocinética é clivada após a absorção pelo trato gastrointestinal ou após ter brutozado a BBB.

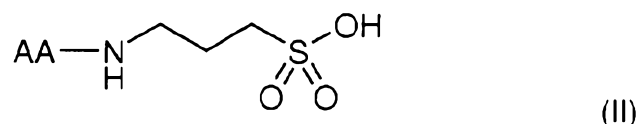
Embora a teoria da operação seja discutida aqui, para estruturas de compostos específicos, incluindo todas as fórmulas estruturais genéricas e nomes específicos e fórmulas dos compostos, a invenção não é limitada por qualquer uma das teorias a menos que indicado especificamente de outra maneira. Assim, todos os usos de todos os compostos novos são

abrangidos pela invenção, independentemente do mecanismo ou da teoria da operação.

II-A. Pró-drogas de aminoácido

Em uma modalidade preferida, os compostos da invenção são as pró-drogas dos aminoácidos que produzirão ou gerarão o 3APS uma vez administrados a um ser humano. As pró-drogas preferidas são compostas de um resíduo de aminoácido ligado ao grupo amina do 3APS através de uma ligação de amido. O resíduo do aminoácido pode ser clivado *in vivo* por enzimas tais como peptidases, ou por qualquer outro mecanismo, para liberar o grupo amina do 3APS.

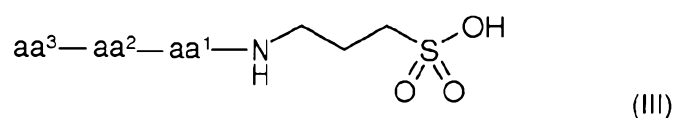
Mais particularmente, um aspecto da invenção se refere a um composto de Fórmula (II), e aos sais, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis deste:



15

onde AA é um resíduo natural ou artificial de aminoácido ou um peptídeo compreendendo 2, 3 ou mais resíduos naturais ou artificiais do aminoácido.

Outros aspectos da invenção se referem aos compostos de Fórmula (III) e a um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável disso:

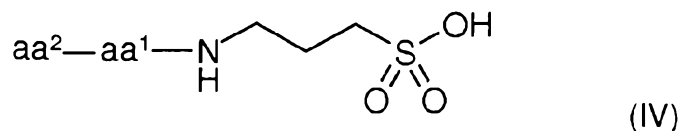


onde:

aa¹ é um resíduo de aminoácido natural ou artificial;

25 aa² e aa³ são cada um independente de um resíduo de aminoácido natural ou artificial ou ausente.

Aspectos adicionais da invenção se referem aos compostos da Fórmula (IV) e aos sais, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis disso:

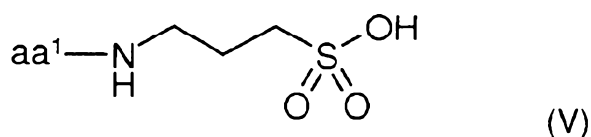


onde:

aa^1 é um resíduo natural ou não natural do aminoácido;

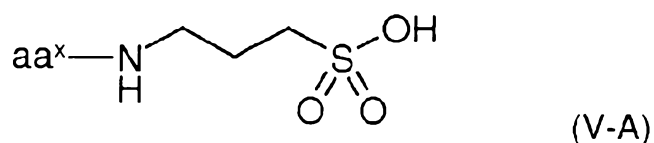
aa^2 é um resíduo de aminoácido natural ou não natural,
5 ou está ausente.

Ainda aspectos adicionais da invenção se referem aos compostos da Fórmula (V), e aos sais, ésteres ou solvatos farmacologicamente aceitáveis disso:



10 onde aa^1 é um resíduo natural ou não natural do aminoácido.

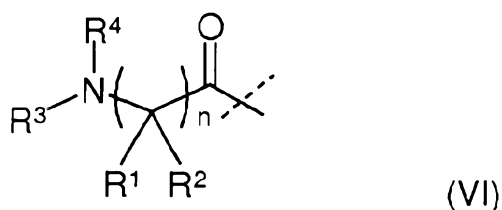
A invenção ainda se refere aos compostos da Fórmula (V-A), e aos sais, ésteres ou solvatos farmacologicamente aceitáveis disso:



15 onde aa^x é um resíduo de aminoácido selecionado da valina, prolina, lisina, leucina, metionina, D-metionina, serina, alanina, D-alanina, glicina, isoleucina, histidina, ácido aminoisobutírico, fenilglicina, triptofano, tirosina,
20 O-benzilserina, O-benzilglutamina, e ácido γ -aminobutírico.

Em modalidades preferidas o aa^x é um resíduo de aminoácido selecionado da valina, lisina, metionina, serina, e o O-benzilserina, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável disso.

Em uma modalidade, o resíduo do aminoácido é acoplado através de uma extremidade ácida (C-acoplada). Em uma modalidade, o resíduo do aminoácido é um resíduo natural do aminoácido, ou um sal ou um éster deste. Em outra modalidade, 5 o resíduo do aminoácido é um resíduo não natural de aminoácido, ou um sal ou éster deste. Ainda em outra modalidade, o resíduo do aminoácido não é uma fenilalanina, por exemplo, no caso onde um único aminoácido é ligado ao átomo de N, mas também em qualquer outro caso. Em uma 10 modalidade adicional, os resíduos naturais ou não naturais do aminoácido na Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, ou Fórmula V-A são representados opcionalmente pela Fórmula (VI):



15 onde:

R^1 e R^2 são cada um selecionados independentemente do grupo consistindo em H e um grupo substituído ou não substituído selecionado do C_1 - C_{12} alquil, C_2 - C_{12} alquenil, C_2 - C_{12} alquinil, C_3 - C_{15} cicloalquil, C_3 - C_{15} heterocicloalquil, C_6 -
20 C_{15} aril, C_5 - C_{15} heteroaril, $NH(C_1$ - C_6 alquil), $N(C_1$ - C_6 alquil) $_2$, e $C(O)(C_1$ - C_6 alquil); ou R^1 e R^2 são tomados junto com o átomo de carbono adjacente para formar um C_3 - C_{12} heterocicloalquil substituído ou não substituído;

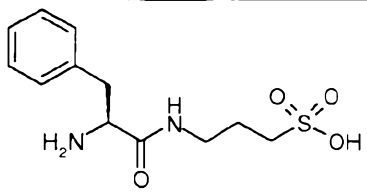
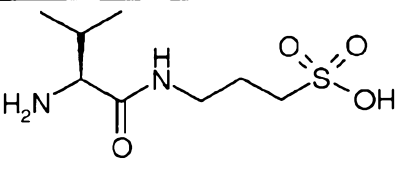
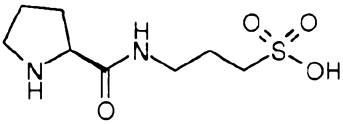
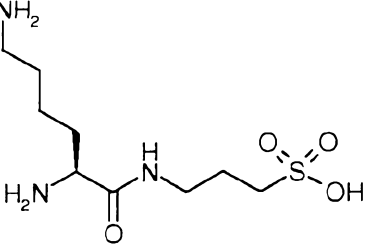
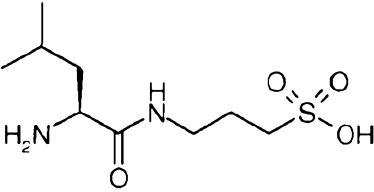
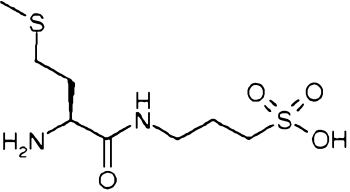
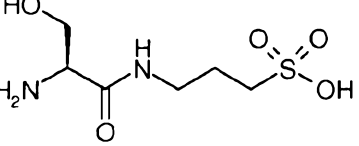
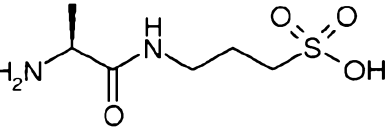
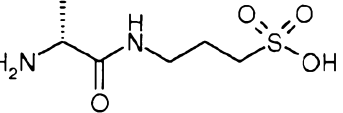
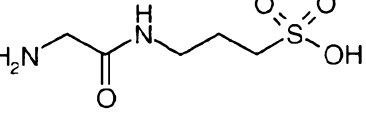
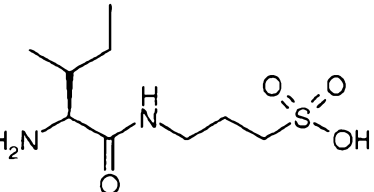
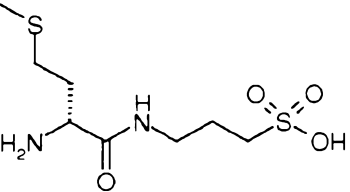
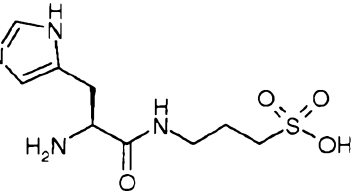
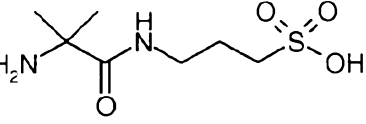
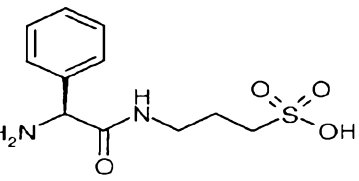
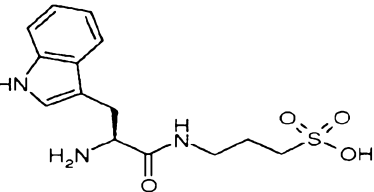
R^3 é selecionado do grupo consistindo em H e de um grupo
25 substituído ou não substituído selecionado de C_1 - C_{12} alquil, C_2 - C_{12} alquenil, C_2 - C_{12} alquinil, C_3 - C_{15} cicloalquil, C_3 - C_{15} heterocicloalquil, C_6 - C_{15} aril, C_5 - C_{15} heteroaril, $C(O)(C_1$ - C_6 alquil), e $C(O)(C_6$ - C_{10} aril); ou R^3 é uma ligação entre dois resíduos de aminoácido, quando pelo menos dois resíduos de
30 aminoácido estão presentes;

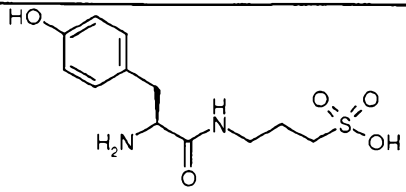
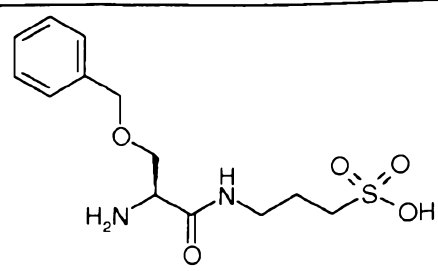
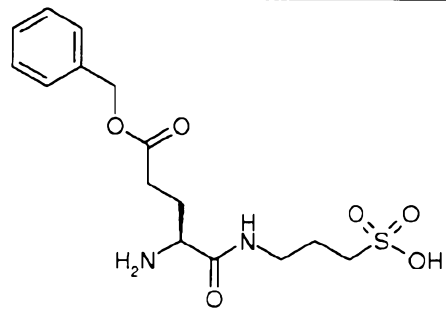
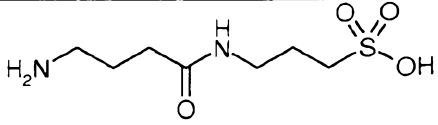
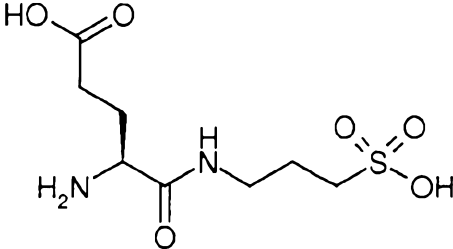
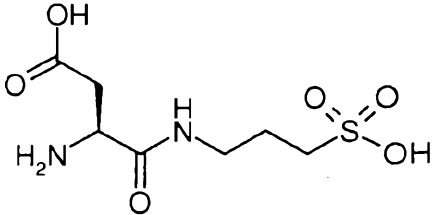
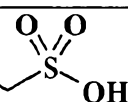
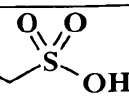
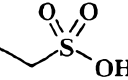
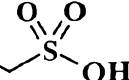
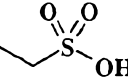
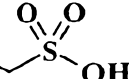
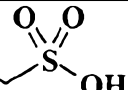
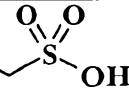
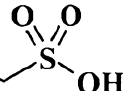
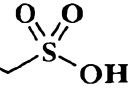
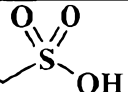
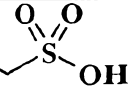
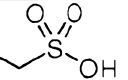
R^4 é selecionado do grupo consistindo em H e de um grupo substituído ou não substituído selecionado de C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil; ou R^1 e R^4 são tomados junto com os átomos adjacentes de carbono e nitrogênio para formar um C_3 - C_{10} heterocicloalquil; e n é 1, 2 ou 3, ou um número mais elevado.

Em uma modalidade, o composto da invenção compreende um resíduo de aminoácido de Fórmula VI, onde R^2 é H e todos os grupos restantes são como descritos previamente. Em outra modalidade, o composto da invenção compreende um resíduo de aminoácido de Fórmula VI, onde R^2 e R^3 são cada H e todos os grupos restantes são como descritos previamente. Em outra modalidade, o composto da invenção compreende um resíduo de aminoácido de Fórmula VI, onde quando R^2 e R^3 são cada H, então R^1 não é um C_1 alquil aril-substituído. Em outra modalidade, o composto da invenção compreende um resíduo de aminoácido de Fórmula VI, onde quando R^2 e R^3 são cada H, então R^1 não é um grupo $-CH_2$ aril. Em outra modalidade, o composto da invenção compreende um resíduo de aminoácido de Fórmula VI, onde quando R^2 é H e R^3 é H ou uma ligação, então R^1 não é um grupo CH_2 fenil. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula V, contanto que aa^1 não é uma fenilalanina. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula IV, contanto que aa^1 e aa^2 não são ambos D-fenilalanina. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula IV, contanto que aa^1 e aa^2 não são ambos L-fenilalanina. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula IV, contanto que quando um dos aa^1 e aa^2 for D-fenilalanina, então o outro não é D-fenilalanina ou D-tirosina. Ainda em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula IV, contanto que quando um dos aa^1 e aa^2 for L-fenilalanina, então o outro não é D-fenilalanina ou L ou D-tirosina.

Tabela 1: Pró-drogas de aminoácido exemplares de acordo com a invenção

ID	Estrutura	ID	Estrutura
----	-----------	----	-----------

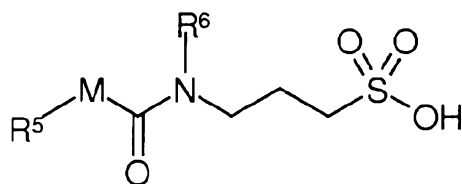
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	

A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	
A23	Ser — Val — HN 	A24	Ala — Leu — HN 
A25	Ser — Lys — Leu — HN 	A26	Lys — Leu — HN 
A27	Gly — Pro — Glu — HN 	A28	Val — Val — HN 
A29	Met — Val — HN 	A30	Met — Ala — HN 
A31	Ala — Ala — HN 	A32	Gly — Gly — HN 
A33	Met — Gly — HN 	A34	Met — Met — HN 
A35	O-Bn-Ser — Val — HN 		

As pró-drogas de aminoácido preferidas de acordo com a invenção são os compostos A2, A4, A6, A7 e A18 (como descrito acima), e sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis disso.

5 II-B. Carbamato, amida não-aminoácido e pró-drogas relacionadas

Determinados aspectos da invenção se referem a um composto da Fórmula (VII), e aos sais, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis disso:



(VII)

10 onde,

R^5 é um grupo substituído ou não substituído selecionado de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquinil, $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ cicloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ heterocicloalquil, $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ aril, $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ heteroaril, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquil})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquil})_2$, e $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquil})$;

15 R^6 é um hidrogênio ou um grupo substituído ou não substituído selecionado de $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquil})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquil})_2$, e $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquil})$; ou R^5 e R^6 são tomados junto com o átomo de carbono adjacente para formar um $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ heterocicloalquil substituído ou não substituído;

M é selecionado do grupo que consiste no oxigênio, enxôfre e nitrogênio (NH ou $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquil})$) ou está ausente.

A invenção é relativa às formas de sal e às formas ácido/base dos compostos da invenção. Por exemplo, a invenção é relativa não somente às formas particulares de sal dos compostos mostrados aqui como sais, mas também a invenção inclui outros sais farmaceuticamente aceitáveis, e a forma de ácido e/ou base do composto. A invenção também é relativa às formas de sal dos compostos mostrados neste.

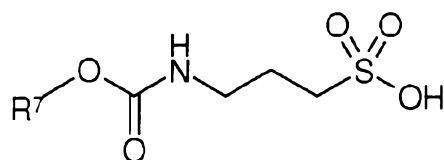
30 Em uma modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando M estiver ausente e R^6 for H , então R^5 é exceto 1-(4-isobutilfenil)etil. Em outra modalidade, a

invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando R⁶ for H e M for NH ou ausente, então R⁵ é exceto 1-(4-isobutilfenil)etil. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando R⁶ for H e M for NH, então R⁵ é exceto benzil, difenilmetil, hexil, dodecil, adamantil, t-butil. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando R⁶ for H e M for NH, então R⁵ é exceto hidrogênio, 1,4-dihidro-5,6-dimetil-4-oxo-2-pirimidinil, e 5-etiloxicarbonil-1-pentil. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando M for NH e R⁵ e R⁶ forem tomados junto com o átomo de carbono adjacente para formar um C₃-C₁₂heterocicloalquil substituído ou não substituído, então o heterocicloalquil é exceto benzimidazol-2-ona, tetrahydro-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazina, 2,4-dioxo-1-imidazolidina, dioxo-2,4(di ou tetrahydro)-benzo[g]pteridina, 4,10-dihidro-10-metil-2,4-dioxopirimida[4,5b], 2-oxo-1-imidazolidinil, e 3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)pirimidina. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando M for NH, então R⁵ e R⁶ não são tomados junto com o átomo de carbono adjacente para formar um C₃₋₁₂heterocicloalquil substituído ou não substituído. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando R⁶ for H e M for O, então R⁵ é exceto t-butil e benzil. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando R⁶ for H e M for O, então R⁵ é exceto i-butil e 9H-fluoren-9-ilmetil. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando R⁶ for H e M estiver ausente, então R⁵ é exceto benzil, fenil, 3-piridinil, 3-N-metilpiridínio, metil, trifluorometil, pentafluoroetil, pentafluorofenil, e de t-butil. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VII, onde quando R⁶ for H e M estiver ausente, então R⁵ é exceto n-butil, i-butil, n-propil, i-propil, vinil, 2-propenil, 2-(1-decenil), 2-(1-dodecenil), 1-(8-undecenil), octil, decil, undecil, tridecil, pentadecil, heptadecil, 4-(N-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil), 5-(1,3-

dihidro-1,3-dioxo-2-benzofuranil), 4-nitrofenil, e 3-fenoxifenil.

a) *Pró-drogas de carbamato*

Em algumas modalidades preferidas, os compostos da invenção são as pró-drogas de carbamato que produzirão ou gerarão o 3APS uma vez administrado em um ser humano. As pró-drogas preferidas compreendem um resíduo de oxicarbonil (-OC(O)-) ligado ao grupo amina do 3APS através de uma ligação de carbamato (-OC(O)-NH-). O resíduo de amina pode ser clivado *in vivo* por enzimas ou por todos os outros mecanismos, incluindo a hidrólise, para liberar o grupo amina do 3APS. Em uma modalidade preferida, os compostos da invenção são as pró-drogas de carbamato que produzirão ou gerarão o 3APS uma vez administrado em um ser humano. Mais particularmente, determinados aspectos da invenção se referem a um composto de Fórmula (VIII), e aos sais, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis disso:



(VIII)

onde,

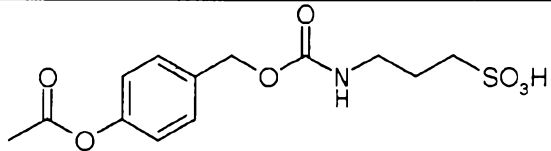
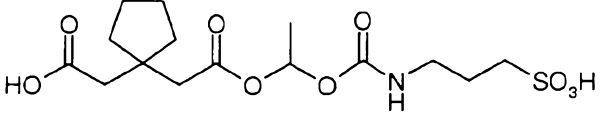
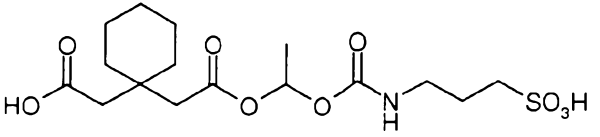
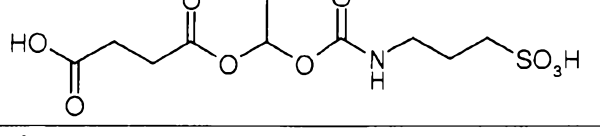
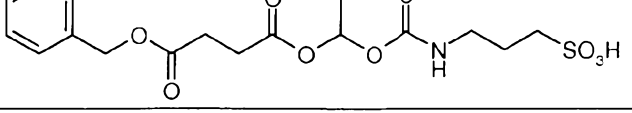
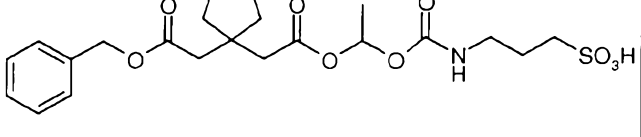
R^7 é um grupo substituído ou não substituído selecionado de C_1 - C_{12} alquil, C_2 - C_{12} alquenil, C_2 - C_{12} alquinil, C_3 - C_{15} cicloalquil, C_3 - C_{15} heterocicloalquil, C_6 - C_{15} aril, C_5 - C_{15} heteroaril, C_7 - C_{12} arilalquil, C_7 - C_{12} heteroarilalquil, e das combinações disso.

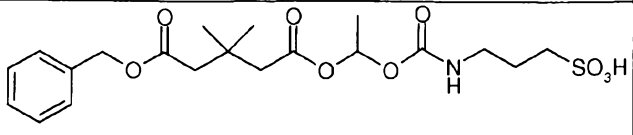
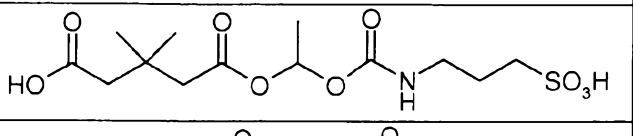
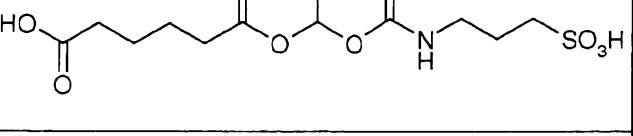
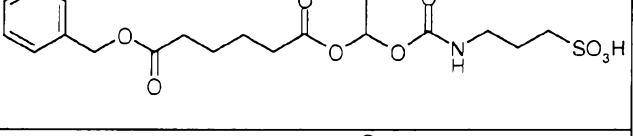
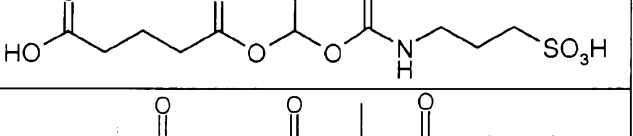
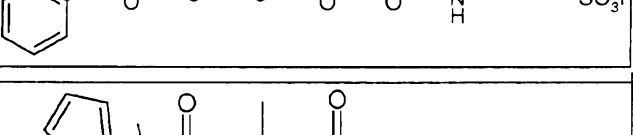
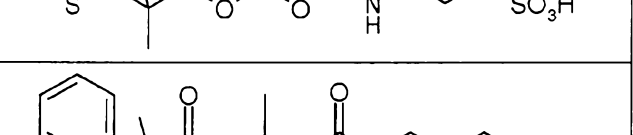
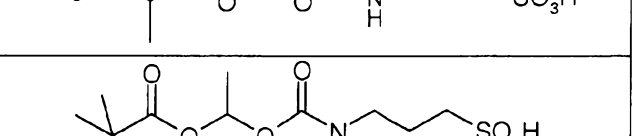
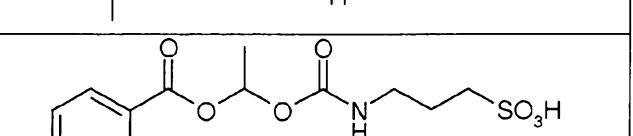
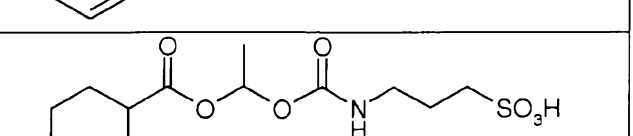
Em uma modalidade, a definição de R^7 é um grupo 1-(alquilcarboxi)alquil substituído ou não substituído. Em outra modalidade, R^7 é um grupo benzil substituído ou não substituído. Em outra modalidade, R^7 é um grupo substituído ou não substituído do heterocicloalquilmetileno. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula VIII, contanto que R^7 é exceto t-butil ou benzil. Em outra

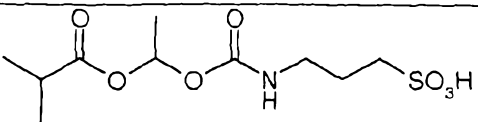
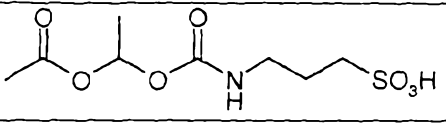
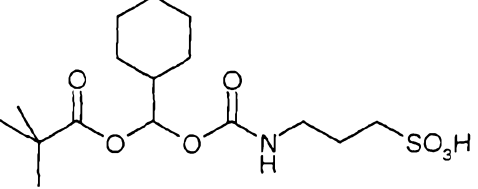
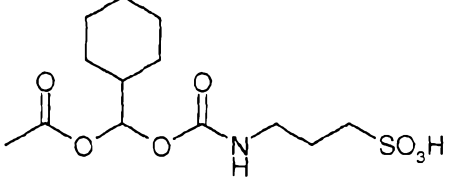
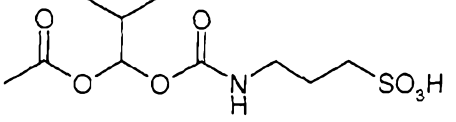
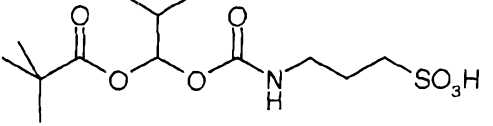
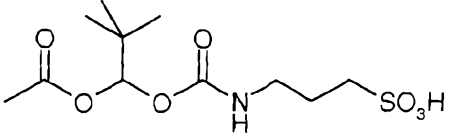
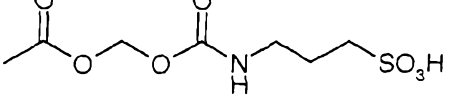
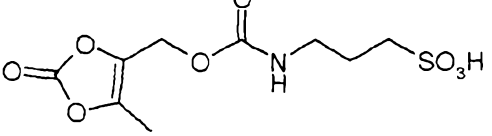
modalidade, a invenção fornece compostos da Fórmula VIII, contanto que R^7 é exceto i-butil ou 9H-fluoren-9-ilmetil.

A invenção é relativa às formas de sal e às formas de ácido/base dos compostos da invenção. Por exemplo, a invenção é relativa não somente às formas particulares de sal dos compostos mostrados aqui como sais, mas também a invenção inclui outros sais farmaceuticamente aceitáveis, e a forma de ácido e/ou base do composto. A invenção também é relativa às formas de sal dos compostos mostrados aqui. Os compostos da invenção são mostrados também na **Tabela 2** abaixo.

Tabela 2: Pró-drogas de carbamato exemplares de acordo com a invenção

ID	Estrutura
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	

C7	
C8	
C9	
C10	
C11	
C12	
C13	
C14	
C15	
C16	
C17	

C18	
C19	
C20	
C21	
C22	
C23	
C24	
C25	
C26	

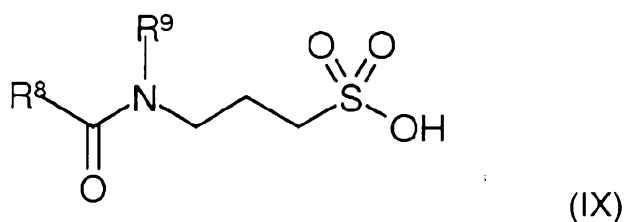
b) *Pró-drogas de amida não-aminoácidos*

Em algumas modalidades preferidas, os compostos da
5 invenção são as pró-drogas de amida não-aminoácidos que
produzirão ou gerarão o 3APS uma vez administrado a um ser
humano. As pró-drogas preferidas compreendem um resíduo
contendo carbonil ligados ao grupo amina de 3APS através de
uma ligação de amido. O resíduo contendo carbonil pode ser

clivado *in vivo* por enzimas ou por qualquer outro mecanismo, para liberar o grupo amina de 3APS.

As pró-drogas preferidas são compostas de um resíduo contendo carbonil ligado ao grupo amina de 3APS através de uma ligação de amido e a tal grupo contendo carbonil tendo um nucleófilo tal como um ácido carboxílico ou um álcool, capazes internamente de clivar a ligação de amido. O resíduo do aminoácido pode ser clivado *in vivo* por enzimas, ou por qualquer outro mecanismo, para liberar o grupo amina de 3APS.

Mais particularmente, determinados aspectos da invenção se referem a um composto de Fórmula (IX), e aos sais, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis disso:



onde,

R⁸ é um grupo substituído ou não substituído selecionado do C₁-C₁₂alquil, C₂-C₁₂alquenil, C₂-C₁₂alquinil, C₃-C₁₅cicloalquil, C₃-C₁₅heterocicloalquil, C₆-C₁₅aril, C₅-C₁₅heteroaril; e

R⁹ é um hidrogênio ou um C(O)(C₁-C₆alquil), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆alquil), ou C(O)N(C₁-C₆alquil)₂ substituído ou não substituído; ou R⁸ e R⁹ são tomados junto com o átomo de carbono adjacente para formar um C₃-C₁₂heterocicloalquil substituído ou não substituído.

Em uma modalidade, R⁸ é um C₁-C₁₂alquil substituído. Em outra modalidade, R⁸ é um C₁-C₁₂alquil substituído com um substituinte selecionado a partir de hidroxicarbonil, alcóxicarbonil, alquilcarboniloxi, 2-hidroxifenil substituído ou não substituído, grupo 2-alquilcarboniloxifenil substituído ou não substituído ou combinações dos mesmos. Em outra modalidade, R⁸ é um grupo benzil substituído ou não substituído grupo. Em outra modalidade, R⁸ é selecionado a partir dos grupos retratados na Tabela 3

Em uma modalidade, o composto da invenção é um composto de Fórmula IX, onde R^9 é H. Em outra modalidade, o composto da invenção é um composto da Fórmula IX, onde R^8 e R^9 são tomados junto com o átomo de carbono adjacente para formar um

5 C_3 - C_{12} heterocicloalquil substituído ou não substituído. Em outra modalidade, o composto da invenção é um composto de Fórmula IX, onde R^8 e R^9 são tomados junto com o átomo de carbono adjacente para formar uma ftalimida substituída ou não substituída. Em outra modalidade, o composto da invenção

10 é um composto de Fórmula IX, onde R^8 e R^9 são tomados junto com o átomo de carbono adjacente para formar a C_3 - C_{12} heterocicloalquil substituído ou não substituído, onde o heterociclo é exceto ftalimida. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula IX, onde quando R^9 for

15 H, então R^8 é exceto benzil, fenil, 3-piridinil, 3-N-metilpiridinio, metil, trifluorometil, pentafluoroetil, pentafluorofenil, e t-butil. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula IX, onde quando R^9 for H, então R^8 é exceto n-butil, i-butil, n-propil, i-propil, vinil, 2-

20 propenil, 2-(1-decenil), 2-(1-dodecenil), 1-(8-undecenil), octil, decil, undecil, tridecil, pentadecil, heptadecil, 4-(N-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil), 5-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2-benzofuranil), 4-nitrofenil e 3-fenoxifenil. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula IX, onde

25 R^8 é selecionado de n-butil, i-butil, n-propil, i-propil, vinil, 2-propenil, 2-(1-decenil), 2-(1-dodecenil), 1-(8-undecenil), octil, decil, undecil, tridecil, pentadecil, heptadecil, 4-(N-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil), 5-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2-benzenofuranil), 4-nitrofenil e 3-

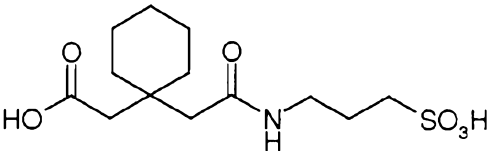
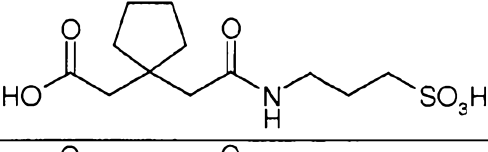
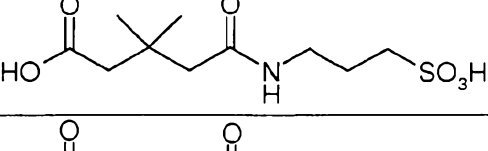
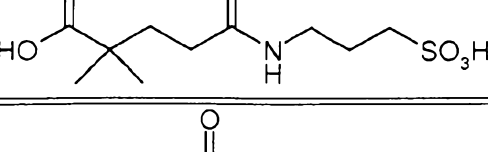
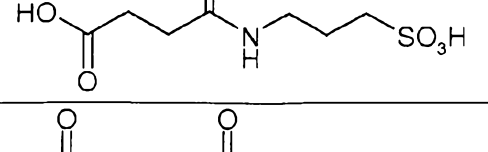
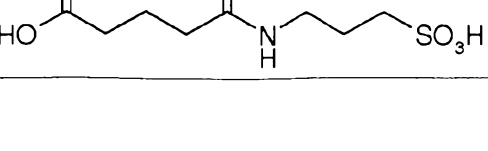
30 fenoxifenil. Ainda em outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula IX, onde quando R^9 for H, então $R^8C(O)$ é exceto 24-oxocolan-24-il. Ainda em outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula IX, onde quando R^9 for H, então $R^8C(O)$ é exceto (3 α ,5 β)-3-hidróxi-24-oxocolan-

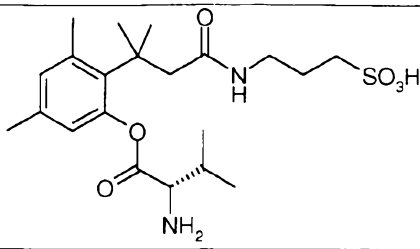
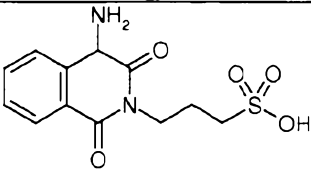
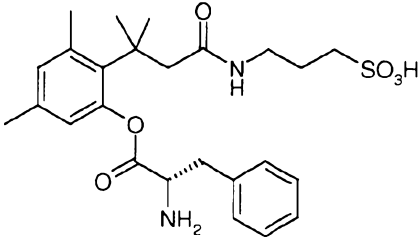
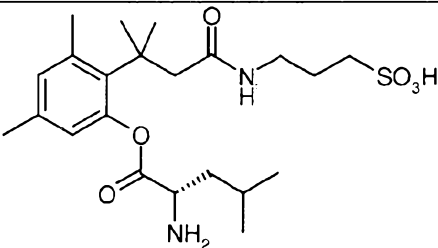
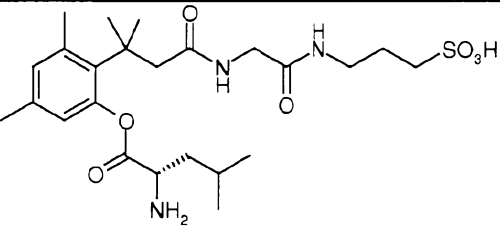
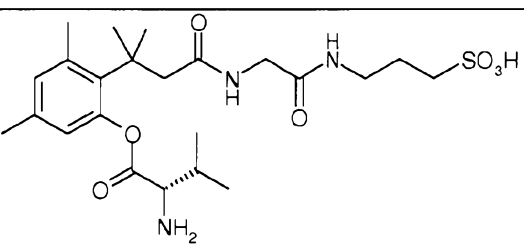
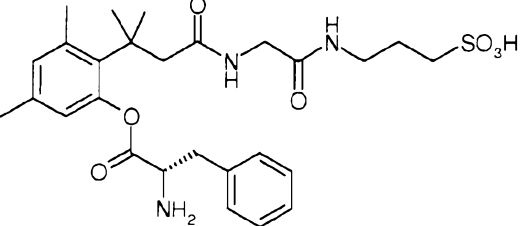
35 24-il, (3 α ,5 β ,12 α)-3,12-dihidróxi-24-oxocolan-24-il, (3 α ,5 β ,7 α)-3,7-dihidróxi-24-oxocolan-24-il, ou

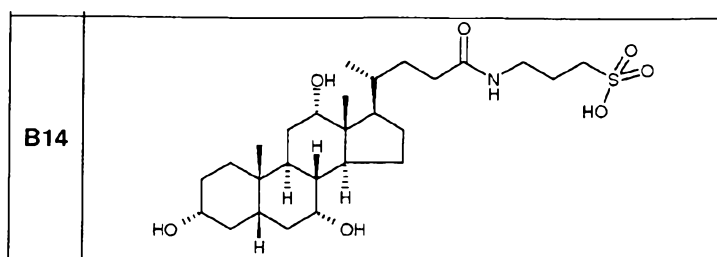
(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-trihidróxi-24-oxocolan-24-il. Ainda em outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula IX, onde R⁶C(O) é selecionado de (3 α ,5 β)-3-hidróxi-24-oxocolan-24-il, (3 α ,5 β ,12 α)-3,12-dihidróxi-24-oxocolan-24-il, (3 α ,5 β ,7 α)-3,7-dihidróxi-24-oxocholan-24-il, e (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-trihidróxi-24-oxocolan-24-il.

A invenção é relativa às formas de sal e às formas de ácido/base dos compostos da invenção. Por exemplo, a invenção é relativa não somente às formas particulares de sal dos compostos mostrados aqui como sais, mas também a invenção inclui outros sais farmaceuticamente aceitáveis, e a forma de ácido e/ou base do composto. A invenção também é relativa às formas de sal dos compostos mostrados aqui. Os compostos da invenção são mostrados também na **Tabela 3** abaixo.

Tabela 3: Pró-drogas de amida não-aminoácidos exemplares de acordo com a invenção

ID	Estrutura
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	

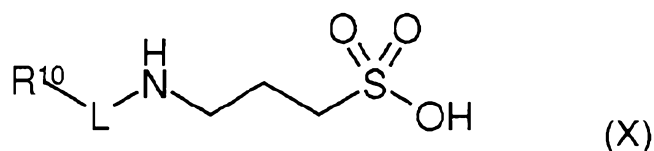
B7	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)c(C)c(C)c1C(C)(C)CC(=O)NCCCS(=O)(=O)OCC(=O)N[C@H](C)C</chem>
B8	 <chem>NC1=NC(=O)N(CCCS(=O)(=O)O)C(=O)C1=CC2=CC=CC=C2</chem>
B9	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)c(C)c(C)c1C(C)(C)CC(=O)NCCCS(=O)(=O)OCC(=O)N[C@H](C)Cc2ccccc2</chem>
B10	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)c(C)c(C)c1C(C)(C)CC(=O)NCCCS(=O)(=O)OCC(=O)N[C@H](C)C</chem>
B11	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)c(C)c(C)c1C(C)(C)CC(=O)NCC(=O)NCCCS(=O)(=O)OCC(=O)N[C@H](C)C</chem>
B12	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)c(C)c(C)c1C(C)(C)CC(=O)NCC(=O)NCCCS(=O)(=O)OCC(=O)N[C@H](C)C</chem>
B13	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)c(C)c(C)c1C(C)(C)CC(=O)NCC(=O)NCCCS(=O)(=O)OCC(=O)N[C@H](C)Cc2ccccc2</chem>



II-C. Pró-drogas de derivados de carboidrato

Em algumas modalidades preferidas, os compostos da
 5 invenção são as pró-drogas derivadas de carboidrato que
 produzirão ou gerarão o 3APS uma vez administrado a um ser
 humano. As pró-drogas preferidas de acordo com a invenção
 divulgada neste compreendem um carboidrato ou um resíduo
 análogo de poliol ligado ao grupo amina do 3APS através de
 10 uma ligação, por exemplo, um amido, carbamato, uréia ou grupo
 alquil clivado. Em uma modalidade, a fração de derivado de
 carboidrato é, por exemplo, um derivado de carboidrato tal
 como a hexose, pentose, um poliol derivado de carboidrato,
 inositol ou uma fração derivada de inositol, ácido
 15 carboxílico derivado de carboidrato, ácido ascórbico, ácido
 nucleico, ou nucleotídeo. A ligação e/ou o resíduo derivado
 de carboidrato pode ser clivada *in vivo* por enzimas ou por
 qualquer outro mecanismo, para liberar o grupo amina do 3APS.

Mais particularmente, determinados aspectos da
 20 invenção se referem a um composto de Fórmula (X), e aos sais,
 ésteres ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis desse:



onde

R¹⁰ é um resíduo de um carboidrato, de um derivado de
 25 carboidrato ou de um polyol derivado de carboidrato, por
 exemplo, um grupo de cicloalquil saturado ou parcialmente ou
 completamente insaturado de C₅₋₆., opcionalmente e
 preferivelmente contendo o grupo -O-, que é substituído por 3

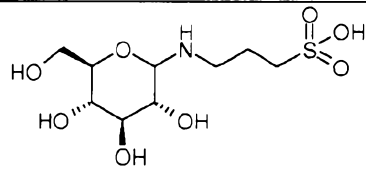
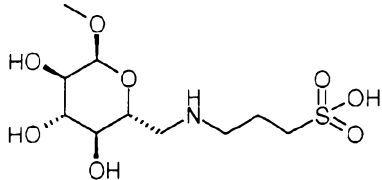
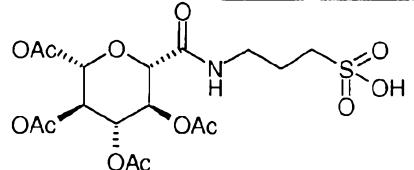
a 5 substituintes, cada um selecionado independentemente de -OH, -OAc, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OAc e =O.

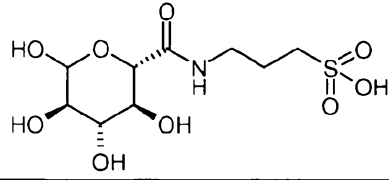
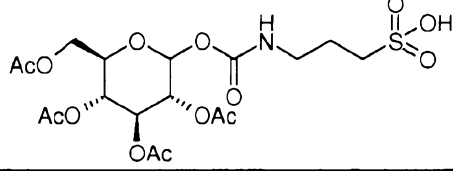
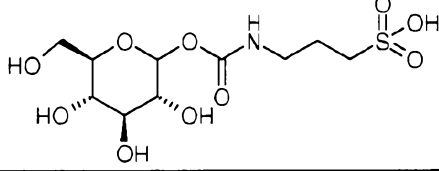
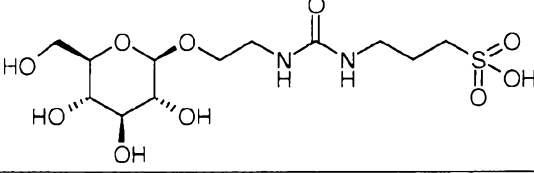
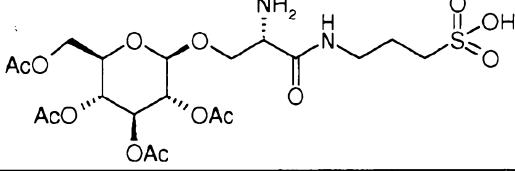
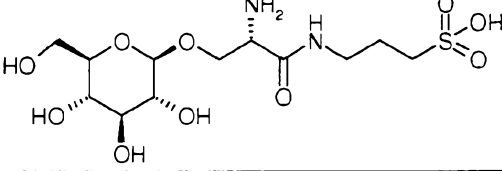
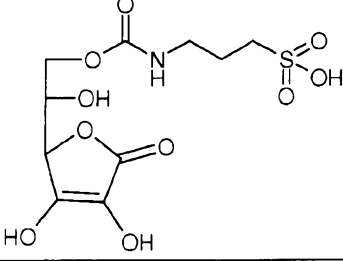
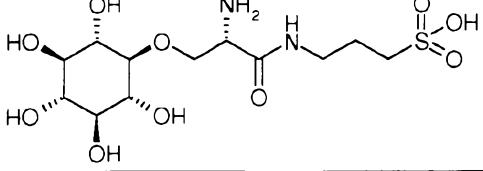
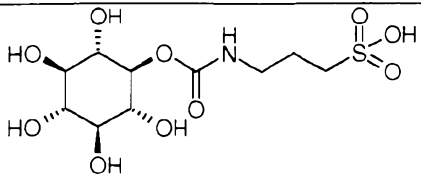
L é uma fração de ligação ou está ausente, por exemplo, um grupo alquil, que pode ser saturado ou insaturado, preferivelmente um grupo alquil mais baixo, que seja interrompido opcionalmente por um ou vários grupos -O e/ou -NH- agrupa, e é substituído opcionalmente por um ou vários grupos =O, -OH, e/ou -NH₂.

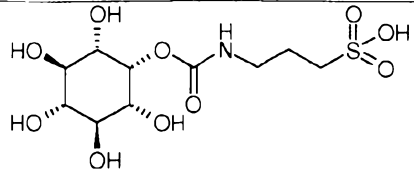
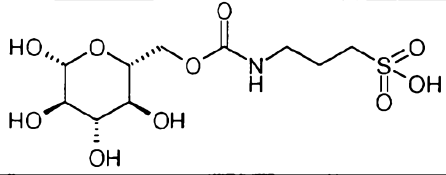
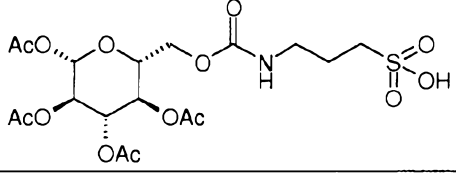
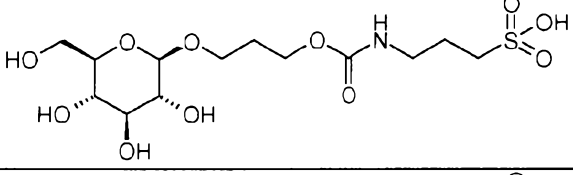
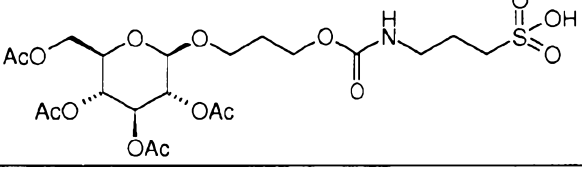
Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula X, onde quando L está ausente, então R¹⁰ é exceto 2-deoxi-2-D-glucose.

A invenção é relativa às formas de sal e às formas de ácido/base dos compostos da invenção. Por exemplo, a invenção é relativa não somente às formas particulares de sal dos compostos mostrados aqui como sais, mas também a invenção inclui outros sais farmacologicamente aceitáveis, e a forma do ácido e/ou da base do composto. A invenção também pertence às formas de sal dos compostos mostrados neste. Os compostos da invenção são mostrados também na **Tabela 4A** abaixo.

Tabela 4A: Pró-drogas derivadas de carboidratos exemplares de acordo com a invenção

ID	Estrutura
S1	
S2	
S3	

S4	
S5	
S6	
S7	
S8	
S9	
S10	
S11	
S12	

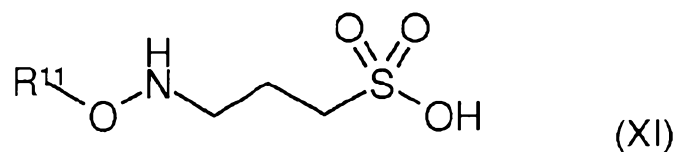
S13	
S14	
S15	
S16	
S17	

II-D. Outras pró-drogas

Em algumas modalidades preferidas, os compostos da invenção são pró-drogas e derivados de N-hidróxi, as pró-drogas duplo protegidas cíclicas, precursores de 3APS, como as pró-drogas que produzirão ou gerarão o 3APS uma vez administradas a um ser humano.

a) pró-drogas derivadas de N-hidróxi

Mais particularmente, determinados aspectos da invenção se referem a um composto de Fórmula (XI), e aos sais, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis disso:



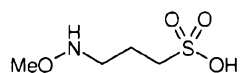
onde,

R^{11} é um grupo hidrogênio substituído ou não substituído selecionado de C_1 - C_{12} alquil, C_2 - C_{12} alquenil, C_2 - C_{12} alquinil, C_3 - C_{15} cicloalquil, C_3 - C_{15} heterocicloalquil, C_6 - C_{15} aril, C_5 - C_{15} heteroaril, $C(O)R^{12}$ e $C(O)OR^{13}$; e

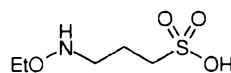
5 R^{12} e R^{13} são selecionados independentemente do C_1 - C_{12} alquil, C_2 - C_{12} alquenil, C_2 - C_{12} alquinil, C_3 - C_{15} cicloalquil, C_3 - C_{15} heterocicloalquil, C_6 - C_{15} aril, C_5 - C_{15} heteroaril.

Em uma modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula XI, onde R^{11} é exceto um hidróxil.

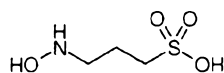
10 Os compostos da invenção incluem compostos:



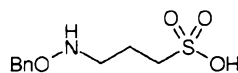
Composto H1



Composto H2



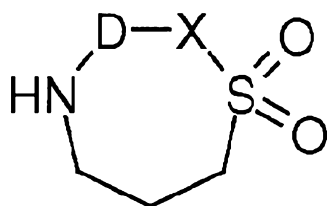
Composto H3



Composto H4

b) Pró-drogas duplo protegidas cíclicas

Mais particularmente, determinados aspectos da invenção se referem a um composto de Fórmula (XII), e aos
15 sais, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis deste:



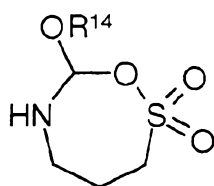
(XII)

onde,

D é um grupo carbonil, um resíduo de aminoácido, ou um grupo metileno substituído; e

20 X é selecionado de O, NH e S.

Mais particularmente, determinados aspectos da invenção se referem a um composto de Fórmula (XII-A), e aos sais, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis deste:

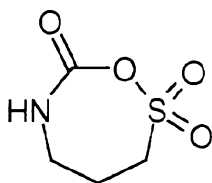


(XII-A)

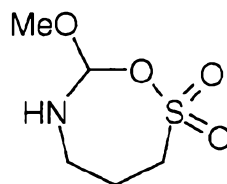
onde,

R^{14} é um grupo substituído ou não substituído selecionado de C_1 - C_{12} alquil, C_2 - C_{12} alquenil, C_2 - C_{12} alquinil, C_3 -
 5 C_{15} cicloalquil, C_3 - C_{15} heterocicloalquil, C_6 - C_{15} aril, C_5 -
 C_{15} heteroaril.

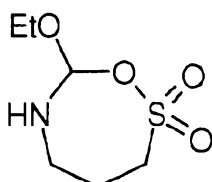
Os compostos da invenção incluem os seguintes compostos:



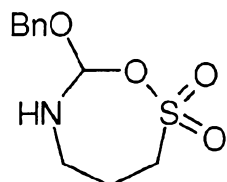
Composto D1



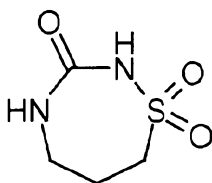
Composto D2



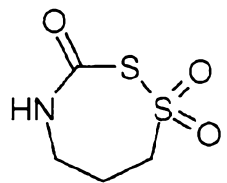
Composto D3



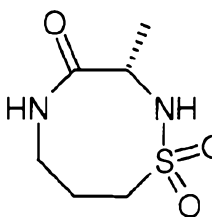
Composto D4



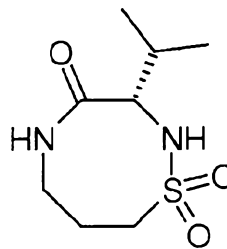
Composto D5



Composto D6



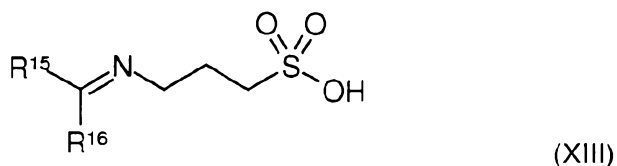
Composto D7



Composto H8

c) *Pró-drogas de Imina*

Mais particularmente, determinados aspectos da invenção se referem a um composto de Fórmula (XIII), e aos sais, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis disso:



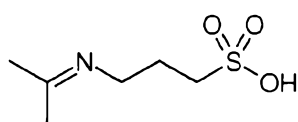
5

onde,

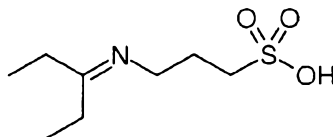
R^{15} e R^{16} são selecionados independentemente de um hidrogênio ou de um grupo substituído ou não substituído selecionado de C_1 - C_{12} alquil, C_2 - C_{12} alquenil, C_2 - C_{12} alquinil, C_3 -
 10 C_{15} cicloalquil, C_3 - C_{15} heterocicloalquil, C_6 - C_{15} aril, C_5 - C_{15} heteroaril.

Em uma modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula XIII, onde quando R^{15} e R^{16} são aril substituído ou não substituído, então pelo menos um R^{15} e R^{16} é substituído
 15 por um grupo hidroxil na posição orto. Em outra modalidade, a invenção fornece compostos de Fórmula XIII, onde quando R^{15} e R^{16} são aril substituído ou não substituído, então nenhum R^{15} e R^{16} é substituído por um grupo hidroxil na posição orto.

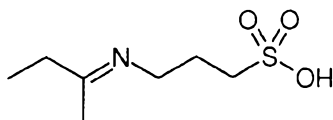
Os compostos da invenção incluem os seguintes compostos:



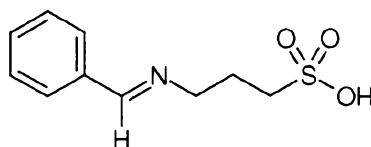
Composto M1



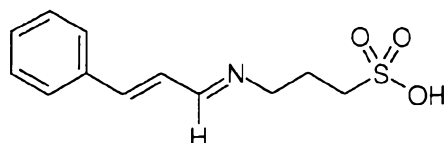
Composto M2



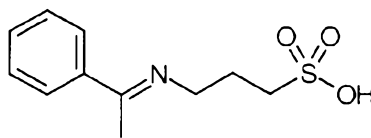
Composto M3



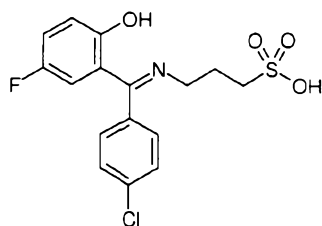
Composto M4



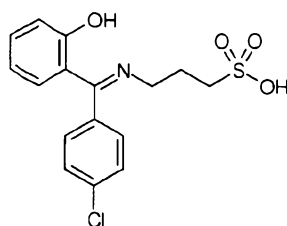
Composto M5



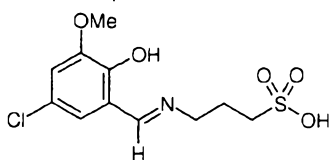
Composto M6



Composto M7



Composto M8

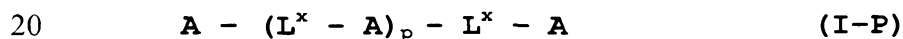


Composto M9

Em algumas modalidades preferidas, os compostos da invenção compreendem uma combinação de qualquer pró-droga descrita aqui nas seções II-A à II-D, como pró-drogas que produzirão ou gerarão 3APS uma vez administradas a um ser humano. A invenção ainda se refere aos precursores do ácido sulfônico de algumas pró-drogas mencionadas nas seções II-A à II-D, incluindo ésteres de sulfonato, sulfonamidas, ácidos sulfínicos, sulfuretos, disulfetos e semelhantes.

II-E. Oligômeros e dímeros gêmeos

Em uma modalidade adicional o composto de Fórmula I pode compreender duas ou mais moléculas de 3APS ligadas juntas. Conseqüentemente, outro aspecto da invenção se refere aos polímeros de 3APS, isto é, uma molécula compreendendo, ou consistindo essencialmente em, ou consistindo em duas ou mais moléculas de 3APS ligadas juntas com a ligação clivável. Assim, outro aspecto da invenção se refere a um composto de Fórmula I-P:



assim como sais, ésteres, metabólitos, e solvatos farmaceuticamente aceitáveis disso, onde:

A é fração de ácido 3-amino-1-propanosulfônico;

L^x é uma ligação clivável para acoplamento covalente e dissociável junto a duas frações de 3APS adjacentes, e

p é 0, ou um número inteiro que pode variar de 1 a 5, por exemplo 2, 3, 4, ou 5.

Aqueles versados na técnica compreenderão prontamente que pode haver um grande número de variações possíveis ou orientações para acoplar três ou mais frações de 3APS (o número de possibilidades sendo 2^{n-1} , n sendo igual a 3 para um
 5 trímero (4 possibilidades), $n=4$ para tetramero (8 possibilidades), etc.). Certamente, como exemplificado com mais detalhes em seguida com dímeros gêmeos, tais conexões poderiam ser feitas através do grupo NH_2 ou do grupo SO_3H da molécula de 3APS. Por exemplo, para um trímero de 3APS (isto
 10 é, 3 moléculas de 3APS), haveriam 4 possibilidades diferentes:

1) $\blacklozenge^* \text{---} \blacklozenge^* \text{---} \blacklozenge^*$; 2) $\blacklozenge^* \text{---} \blacklozenge^* \text{---} \blacklozenge^*$; 3) $\blacklozenge^* \text{---} \blacklozenge^* \text{---} \blacklozenge^*$; 4) $\blacklozenge^* \text{---} \blacklozenge^* \text{---} \blacklozenge^*$;

o símbolo " $\blacklozenge$ " representando o grupo NH_2 da molécula de 3APS, o símbolo " --- " o grupo SO_3H da molécula de 3APS, e o
 15 símbolo "*" representando a posição do ligação.

Alternativamente, a invenção se refere a um composto de Fórmula I-P2:

$\text{L}^y(\text{A})_m$ (I-P2)

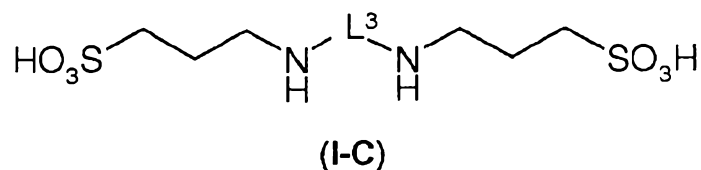
e sais, ésteres, e solvatos farmaceuticamente aceitáveis
 20 disso, onde:

m é um número inteiro de 2 a 5;

A é fração de ácido 3 amino-1-propanosulfônico;

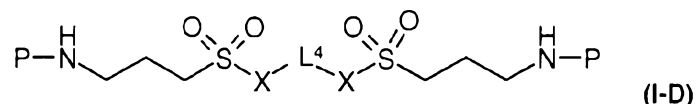
L^y é uma fração de veículo multivalente para acoplamento covalente e dissociável de duas a cinco frações de A, na
 25 extremidade da amino ou ácido sulfônico de A.

Em modalidades preferidas, os compostos de Fórmula I-P compreendem ou são "Dímeros gêmeos" isto é, eles compreendem duas moléculas de 3APS ligadas com uma ligação clivável. Assim, em outro aspecto, a invenção se refere aos compostos
 30 de Fórmula I-C (e os sais, ésteres e solvatos detes):



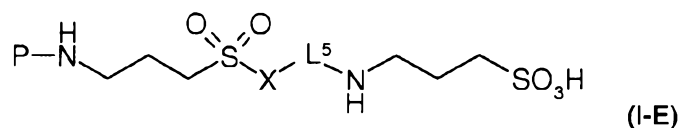
onde, L^3 é o ligante bivalente que conecta duas moléculas de 3APS em seus grupos aminas que usam as mesmas ou ligações diferentes definidas aqui, incluindo, mas não limitado a, ligação de amido e ligação de carbamato.

- 5 Em outro aspecto, a invenção se refere aos compostos da Fórmula I-D (e os sais, ésteres, e solvatos destes):



- onde, L^4 é um ligante bivalente que conecta duas moléculas de 3APS em seus grupos de ácido sulfônico usando a mesma ou ligações diferentes definidas aqui, incluindo, mas não limitadas a, ligação de éster ou ligação de anidrido onde X é oxigênio, ou ligação de sulfonamida onde X é o nitrogênio (NH, ou o NR), ou ligação de tiosulfonato onde X é enxôfre. P é hidrogênio ou um grupo de proteção N como definido neste.

- 15 Em um aspecto, a invenção se refere aos compostos de Fórmula I-E (e sais, ésteres, e solvatos destes):



- onde, L^5 é um ligante bivalente que conecta duas moléculas de 3APS, no grupo amina em um 3APS usando uma ligação como definida na Fórmula I-C, e no grupo de ácido sulfônico no outro 3APS usando uma ligação como definida na Fórmula I-D. P é hidrogênio ou um grupo de proteção de N como definido neste.

- Na modalidade preferida, o ligante L^x , L^3 , L^4 ou L^5 , ou a fração de veículo L^y são selecionados tais que duas, três, quatro ou cinco frações de 3APS ligadas podem ser convertidas *in vitro* ou *in vivo*, diretamente ou indiretamente, para liberar duas, três, quatro ou cinco moléculas de 3APS ativas farmaceuticamente. A capacidade de liberação das moléculas mãe de 3APS pode ser testada e, em muitos casos, pode ser prevista. Mais preferivelmente, o ligante é projetado para se ligar às moléculas de 3APS através de seus átomos de

nitrogênio (para a proteção melhorada contra o metabolismo de primeira passagem), mas como exemplificado mais acima, é também possível ligar as moléculas de 3APS através do átomo de oxigênio de seu grupo sulfonato (por exemplo, através de um tipo de ligação éster) ou através de seu átomo de enxôfre (por exemplo, dímero ligado à sulfonamida). Várias permutações do acima são também possíveis. Aqueles versados na técnica serão capazes de selecionar ligantes apropriados e locais de ligação e testar o produto resultante para a eficácia e para a capacidade de clivagem sob várias condições químicas e/ou biológicas. Os compostos da invenção são mostrados também na **Tabela 4B** abaixo.

Tabela 4B: Dímeros gêmeos exemplares de acordo com a invenção

ID	Estrutura
G1	
G2	
G3	
G4	
G5	
G6	

G7	
G8	
G9	
G10	
G11	

A invenção é relativa às formas de sal e às formas de ácido/base dos compostos da invenção. Por exemplo, a invenção é relativa não somente às formas particulares de sal dos compostos mostrados aqui como sais, mas também a invenção inclui outros sais farmacologicamente aceitáveis, e a forma de ácido e/ou de base do composto. A invenção também é relativa às formas de sal dos compostos mostrados neste.

III. Síntese dos compostos da invenção

Geralmente, todos os compostos da presente invenção podem ser preparados pelos métodos ilustrados nos exemplos em seguida e/ou outros métodos convencionais, usando materiais de iniciação prontamente disponíveis e/ou convencionalmente preparáveis, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Nestas reações, também é possível empregar as

variações que são conhecidas por si, mas não são mencionadas aqui. Determinados métodos novos e exemplares de preparação dos compostos inventivos são descritos na seção de Exemplificação. Tais métodos estão dentro do escopo desta
5 invenção. Os equivalentes funcionais e estruturais dos compostos descritos nesta e que têm as mesmas propriedades gerais, onde uma ou várias variações simples dos substituintes são feitas que não afetam adversamente a natureza essencial ou a utilidade do composto são incluídas
10 também.

Mais particularmente, as pró-drogas de aminoácido da presente invenção podem ser preparadas pelos métodos ilustrados no Exemplo 1-A em seguida, e nos esquemas gerais de reação tais como, por exemplo, descritos nos Esquemas 1 e
15 2, ou por modificações disso.

As pró-drogas de carbamato da presente invenção podem ser preparadas pelos métodos ilustrados no Exemplo 1-B em seguida, ou por modificações disso.

As pró-drogas de amida não-aminoácido da presente
20 invenção podem ser preparadas pelos métodos ilustrados no Exemplo 1-C em seguida, e nos esquemas de reação geral como, por exemplo, as etapas de acoplamento de amido descritas nos Esquemas 1 e 2, ou por modificações disso.

As pró-drogas derivadas de carboidratos podem ser
25 preparadas pelos métodos ilustrados no Exemplo 1-D em seguida, ou por reações de acoplamento conhecidas dependendo da ligação usada (carbamato, uréia, amido, e semelhantes), ou por modificações disso.

As pró-drogas de N-hidróxi e seus derivados podem ser
30 preparadas pela oxidação do grupo amina, e alquilação de tal grupo N-hidróxi quando desejado. Os procedimentos para realizar estas reações são prontamente disponíveis e conhecidos por uma pessoa versada na técnica.

As pró-drogas duplo-protegidas cíclicas são preparadas
35 de acordo com procedimentos padrões para a ciclização de tais grupos, dependendo dos grupos de D e X usados.

Os compostos da presente invenção podem prontamente ser preparados de acordo com os esquemas e os protocolos de síntese descritos nesta, como ilustrados nos procedimentos específicos fornecidos. Entretanto, aqueles versados na
5 técnica reconhecerão que al. caminhos sintéticos para formar os compostos desta invenção podem ser usados, e que o seguinte é fornecido meramente como exemplo, e não está limitando à presente invenção. Veja, por exemplo, "Comprehensive Organic Transformations" por R. Larock, VCH
10 Publishers (1989). Reconhecer-se-á ainda que as várias estratégias de proteção e desproteção serão empregadas que são padrão na técnica (veja, por exemplo, o "Protective Groups in Organic Synthesis" por Greene e Wuts (1991)). Aqueles versados nas técnicas relevantes reconhecerão que a
15 seleção de qualquer grupo de proteção particulares (por exemplo, grupos de proteção amina, hidroxil, tio e carboxil) dependerá da estabilidade da fração protegida com respeito às condições de reação subseqüentes e irão entender as seleções adequadas.

20 Ilustrando adicionalmente o conhecimento daquelas pessoas versadas na técnica está a seguinte amostragem da literatura química extensiva: "Chemistry of the Amino Acids" por JP. Greenstein e M. Winitz, John Wiley & Sons, Inc., New York (1961); "Advanced Organic Chemistry: Reactions,
25 Mechanisms, and Structure" por J. March, 4ª Edition, John Wiley & sons (1992); T. D. Ocain, et al., J. Med. Chem., 31 , 2193-99 (1988); E. M. Gordon, et al., J. Med. Chem. 31 , 2199-10 (1988); "Practice of Peptide Synthesis" por M. Bodansky e A. Bodanszky, Springer- Verlag, New York (1984);
30 "Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids" por G. M. Coppola e H. F. Schuster, John Wiley & Sons, Inc., New York (1987); "The Chemical Synthesis of Peptides" por J. Jones, Oxford University Press, New York (1991); e "Introduction of Peptide Chemistry" por P. D.
35 Bailey, John Wiley & Sons, Inc., New York (1992).

A síntese dos compostos da invenção é realizada preferivelmente em um solvente. Os solventes apropriados são líquidos a temperatura ambiente e na pressão ambiente ou permanecem no estado líquido sob as circunstâncias da temperatura e da pressão usadas na reação. A escolha do solvente está dentro das habilidades gerais da pessoa versada na técnica e dependerá das condições da reação, tais como, temperatura, natureza dos reagentes e material de iniciação, solubilidade e estabilidade dos reagentes e material de iniciação, tipo de reação, e semelhantes. Dependendo das circunstâncias, os solventes podem ser destilados ou desgaseificados. Os solventes podem ser, por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos (por exemplo, hexanos, heptanos, ligroínas, éter de petróleo, ciclohexani, ou metilciclohexano) e hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, metilenecloroeto, clorofórmio, carbontetracloroeto, dicloroetano, clorobenzeno, ou diclororbenzeno); hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo, benzeno, tolueno, tetrahidronaftaleno, etilbenzeno, ou xileni); éteres (por exemplo, diglima, metil-tert-butil éter, metil-tert-amil éter, etil-tert-butil éter, dietileter, diisopropileter, tetrahidrofurano ou metiltetrahidrofuranos, dioxano, dimetoxietano, ou dietileneglicol dimetileter); amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida); nitrilas (por exemplo, acetonitrila); cetonas (por exemplo, acetona); ésteres (por exemplo, metil acetato ou etil acetato); álcoois (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol); água e misturas disso.

"Ésteres ativados" e as expressões equivalentes podem ser representadas pela fórmula COX, onde X é um grupo de partida, exemplos típicos que incluem grupos N-hidroxisulfosuccinimidil e N-hidroxisuccinimidil; grupos arilóxi substituídos por grupos de retirada de elétrons (por exemplo, p-nitro, pentafluor, pentacloro, p-ciano, ou p-trifluoromethyl); e ácidos carboxílicos ativados por uma carbodiimida ou por outros reagentes convencionais de

acoplamento para formar um anidrido ou o anidrido misturado, por exemplo, $-\text{OCOR}^a$ ou $-\text{OCNR}^a\text{NHR}^b$, onde R^a e R^b são independentemente o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_5\text{-C}_8$ alquil (por exemplo, ciclohexil), $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfluoroalquil, ou grupos $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi. Um

5 éster ativado pode ser formado *in situ* ou pode ser um reagente isolável. O grupo de partida éster pode ser de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil substituído ou não-substituído, por exemplo, ésteres de sulfosuccinimidil, ésteres de pentafluorotiofenol, sulfotetrafluorofenol, (tais como metil, etil, propil,

10 isopropil, butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, pentil, ou hexil), ou o $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ aril substituído ou não-substituído ou grupos heterocíclicos, tais como grupos 2-fluoroetil, 2-cloroetil, 2-bromoetil, 2,2-dibromoetil, 2,2,2-tricloroetil, 3-fluoropropil, 4-clorobutil, metoximetil, 1,1-dimetil-1-

15 metoximetil, etoximetil, N-propoximetil, isopropoximetil, N-butoximetil, tert-butoximetil, 1-etoxietil, 1-metil-1-metoxietil, 1-(isopropoxi)etil, 3-metoxipropil-4-metoxibutil, fluorometoximetil, 2,2,2 tricloroetoximetil, bis(2-cloroetoxi)metil, 3-fluoropropoximetil, 4-clorobutoxietil,

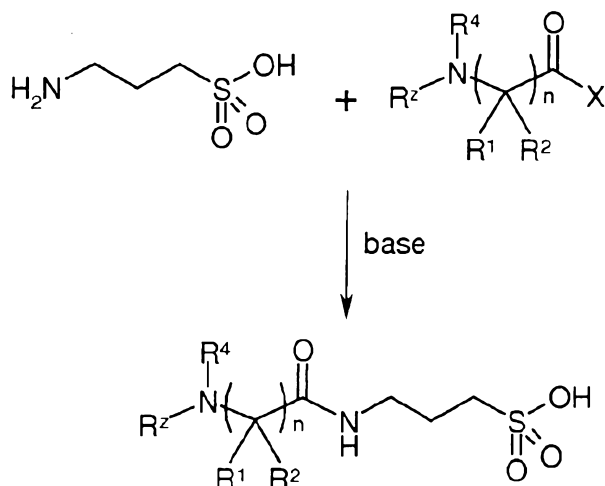
20 dibromometoxietil, 2-cloroetoxipropil, fluorometoxibutil, 2-metoxietoximetil, etoxietoxietil, metoxietoxipropil, metoxietoxibutil, benzil, fenetil, 3-fenilpropil, 4-fenilbutil, α -naftilmetil, β -naftilmetil, difenilmetil, trifenilmetil, α -naftildifeilmetil, 9-antrilmetil, 4-

25 metilbenzil, 2,4,6 trimetilbenzil, 3,4,5 trimetilbenzil, 4-metoxibenzil, 4-metoxifenildifenilmetil, 2-nitrobenzil, 4-nitrobenzil, 4-clorobenzil, 4-bromobenzil, 4-cianobenzil, 4-cianobenzildifenilmetil, ou bis(2-nitrofenil)metil.

30 III. Síntese exemplar de pró-drogas de aminoácido de acordo com a invenção

Os seguintes esquemas são para propósitos de ilustração e não são destinados a serem limitantes. O acoplamento do ácido 3-amino-1-propanesulfônico com um primeiro aminoácido pode geralmente ser representado pelo Esquema 1:

35 Esquema 1:



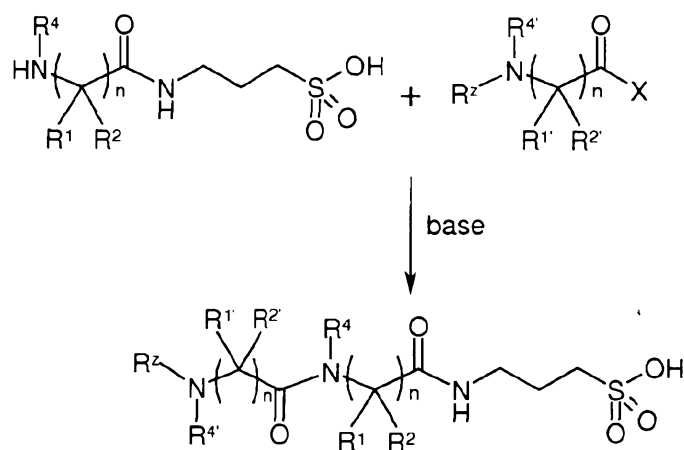
onde R^1 , R^2 e R^4 são como descritos previamente, R^2 é R^3 ou um grupo de proteção, e X é o grupo de partida de um éster ativado.

5 No esquema 1, uma pró-droga de ácido de monoamina do ácido 3-amino-1-propanosulfônico é produzida reagindo seu grupo amina livre (ou uma variação protegida do éster de sulfonato) com um éster ativado do aminoácido desejado (que pode ser N-protegido). O grupo $\text{C}(=\text{O})\text{X}$ do éster ativado pode ser um haleto de acil, anidrido misturado, éster de succinimida, ou pode ser um ácido carboxílico ativado por um agente de acoplamento de peptídeo (por exemplo, carbodiimidas
10 (tais como o EDC(1-(3-dimetilaminopropil)-3-diisopropiletilcarbodiimida)) e urônios (tais como HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
15 hexafluorofosfato))), na presença de uma base (por exemplo, aminas (tais como DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), hidróxidos (tais como o hidróxido de sódio), carbonatos (tais como o carbonato de potássio), etc.), e opcionalmente de um catalizador (por exemplo 4-(dimetilamina)piridina (DMAP), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt)). A escolha da base e do
20 catalizador dependerá principalmente da natureza do éster ativado.

Nesta fase, os grupos de protecção (R^2 na amina ou nos
25 grupos de protecção presentes nos heteroátomos nos grupos R^1 e R^2) podem ser removidos. Os grupos de protecção em

heteroátomos diferentes da amina não podem ser removidos se um acoplamento adicional de aminoácido for necessário (veja o Esquema 2). Os grupos de proteção de átomos de oxigênio podem incluir benzil e éteres de silil, acetals e ésteres, grupos de proteção de nitrogênio podem incluir carbamatos e derivados de flureno. Eles são clivados por procedimentos amplamente utilizados (veja, por exemplo, Greene e Wuts (1991), supra).

Esquema 2:



10

onde R^{1'}, R^{2'} e R^{4'} são definidos respectivamente como R¹, R² e R⁴ mas podem ou não podem ser os mesmos que R¹, R² e R⁴ no esquema acima, e R¹, R², R⁴, R^z e X são como descritos previamente.

15

O Esquema 2 é usado para produzir as pró-drogas que compreendem dois ou mais aminoácidos unidos ao 3APS. As condições do acoplamento são geralmente as mesmas que descritas para o Esquema 1. Os aminoácidos subsequentes são adicionados da mesma maneira, com uma desproteção do grupo amina entre cada etapa do acoplamento. Set al. grupos de proteção estão presentes em heteroátomos dos resíduos, podem ser removidos durante uma última etapa química.

20

Geralmente, após a conclusão da reação, o produto é isolado da mistura de reação de acordo com técnicas padrão. Por exemplo, o solvente é removido pela evaporação ou pela filtragem se o produto for sólido, opcionalmente sob pressão

25

reduzida. Após a conclusão da reação, a água pode ser adicionada ao resíduo para fazer a camada aquosa ácida ou básica e o composto precipitado filtrado, embora deve-se tomar cuidado ao manejar compostos sensíveis à água.

5 Similarmente, a água pode ser adicionada à mistura de reação com um solvente hidrofóbico para extrair o composto alvo. A camada orgânica pode ser lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio anídrico ou sulfato de sódio, e o solvente é evaporado para obter o composto alvo. O composto alvo obtido
10 dessa maneira pode ser purificado, se necessário, por exemplo, pela recristalização, reprecipitação, cromatografia, ou convertendo-o a um sal pela adição de um ácido ou de uma base.

IV. Rotas alternativas e veículos para liberar o 3APS
15 minimizando ou diminuindo o metabolismo de primeira passagem hepático

Como indicado acima, um aspecto da invenção se refere a novas rotas de administração (por exemplo, transdérmica, subcutânea, intranasal, etc.) e de novos veículos
20 farmacêuticos (por exemplo, emplastos, implantes, sprays, formulações (incluindo para a administração oral)) para diminuir o metabolismo de primeira passagem hepático de 3APS.

Dispositivos da liberação da droga Transdérmicos

A liberação das drogas pela rota transdérmica é uma área
25 de interesse crescente e oferece a vantagem de permitir uma entrada prolongada, constante da droga no sangue. A liberação transdérmica de 3APS é uma modalidade preferida da invenção porque poderia evitar o metabolismo de primeira passagem hepático que é associado com a administração de 3APS, e assim
30 aumentar a eficácia terapêutica do 3APS. A liberação transdérmica também pode ajudar a evitar a dor associada com injeções, e pode aumentar a obediência à dosagem.

Dessa forma, determinados aspectos da presente invenção se referem a um método para a liberação de um composto de
35 acordo com a invenção, preferivelmente o 3APS, para melhorar a eficácia do composto no tratamento de desordens cognitivas.

A invenção ainda se refere a um método de liberação de um composto de acordo com a invenção, preferivelmente 3APS, onde o composto pode ser administrado em um emplasto transdérmico.

Os dispositivos transdérmicos de liberação da droga de
5 acordo com a invenção podem ser fabricados utilizando técnicas e componentes conhecidos àqueles versados na técnica. Os dispositivos transdérmicos de liberação da droga envolvem tipicamente uma camada protetora, que pode opcionalmente ser composta de uma película de poliéster pigmentada, um reservatório de droga, uma membrana
10 microporosa que controla a taxa de liberação da droga do sistema à superfície da pele, e uma formulação adesiva para unir o sistema de liberação a um sujeito. Opcionalmente, a formulação adesiva pode incluir a droga, assim fornecendo um
15 bolus mais imediato do composto sobre a aplicação do emplasto a um sujeito.

Os dispositivos transdérmicos de liberação da droga também envolvem tipicamente um veículo (tal como um líquido, gel, ou matriz sólida, ou um adesivo sensível à pressão) no
20 qual a droga a ser liberada é incorporada. O veículo contendo a droga é colocado então na pele e a droga, junto com quaisquer adjuvantes e excipientes, é entregue na pele. Tipicamente as porções do veículo que não estão em contato com a pele do sujeito é coberto por uma proteção. A proteção
25 serve para proteger o veículo (e os componentes contidos no veículo, incluindo a droga) do ambiente e impede a perda dos ingredientes do dispositivo de liberação da droga para o ambiente. Porque a hidratação do stratum corneum é conhecida por melhorar o transporte de determinadas drogas através da
30 pele, é às vezes desejável que a proteção tenha uma taxa de transmissão de vapor de umidade relativamente baixa a fim de reter a umidade no local coberto pelo dispositivo de liberação da droga. A fim de manter a saúde da pele coberta durante o uso em longo prazo (por exemplo, por períodos
35 superiores a um dia) permitindo que a pele respire, é também desejável que a proteção tenha a permeabilidade relativamente

elevada ao oxigênio. Além disso, como a proteção está em contato com os componentes do veículo, incluindo a droga e todos os adjuvantes e excipientes, é importante que a proteção seja estável a tais componentes a fim de que a
5 proteção retenha sua integridade estrutural, força elástica, e conformabilidade à pele. É igualmente desejável que a proteção não absorva a droga ou outros excipientes do veículo. Em relação à preparação de determinados dispositivos transdérmicos de liberação da droga do tipo reservatório, é
10 igualmente desejável que a proteção seja selada com calor em uma temperatura relativamente baixa para si mesma e para uma variedade de al. substratos poliméricos. Materiais da proteção que encontraram uso em dispositivos transdérmicos de liberação da droga para incluem lâminas de metal, películas
15 plásticas metalizadas, e películas poliméricas de multicamadas ou de uma camada (veja Patente U.S. 5.264.219).

As membranas úteis na construção de um emplasto transdérmico são conhecidas na técnica e incluem, mas não são limitadas a, membranas CoTran™ disponíveis comercialmente da
20 3M, tal como a COTRAN™ 9701, 9702, 9705, 9706, 9715, 9716, 9726, e membranas COTRAN™ 9728. A proteção útil na construção de um emplasto transdérmico é conhecida na técnica e inclui, mas não é limitada a, material de proteção disponível comercialmente da 3M, tal como proteções COTRAN™ e
25 SCOTCHPAK™. Do mesmo modo, os revestimentos são conhecidos na técnica e podem ser obtidos a partir de várias fontes comerciais. Opcionalmente, um agente geleificante pode opcionalmente ser adicionado em até 20% por volume. Os agentes geleificante incluem, mas não são limitados:
30 polímeros de ácido acrílico reticulados, tais como a família "carbômero" de polímeros, por exemplo, carboxipolialquilenos que podem ser obtidos comercialmente sob o nome comercial CARBOPOL™; polímeros hidrofílicos, tais como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno e
35 polivinilalcool; polímeros celulósicos, tais como a hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil

metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose ftalato, e metilcelulose; gomas tais como a goma de tragacanto e de xantano; alginato de sódio; e gelatina.

5 Aqueles versados na técnica identificarão prontamente a
combinação e/ou a concentração apropriadas da camada de
proteção, reservatório da droga, membrana, veículo, proteção,
melhorador de penetração, agente geleificante, etc. Caso
necessário, um poderia referir as várias publicações no
10 assunto, incluindo a literatura de patente tal como EP 1 602
367, U.S. 2005/019384, U.S. 2005/0074487 e U.S. 2005/175680
todas descrevendo dispositivos transdérmicos de liberação de
droga associados. Por exemplo, a absorção através da pele
humana de uma droga pode ser usada para determinar a
15 praticabilidade da liberação transdérmica com um portador ou
veículo particular. Por exemplo, a penetração de um composto
de acordo com a invenção, preferivelmente o 3APS, através da
epiderme humana pode ser medida *in vitro* usando as células de
difusão de vidro. Conseqüentemente, a otimização da absorção
do composto é conseguida por meio das formulações divulgadas
20 nisto e conhecidas na técnica como melhoradores de
penetração. Testes e ensaios adicionais conhecidos incluem
estudos da taxa de permeabilidade, estudos de absorção,
ensaios de difusão, perfilagem de tempo-curso para a
penetração através da epiderme humana, estudos da irritação,
25 etc.

Estudos clínicos indicam que uma dose oral de um 3APS da
de aproximadamente 100 e/ou 150 mg duas vezes ao dia pode
produzir um tratamento benéfico para desordens cognitivas,
tais como o AD. Visto que a administração transdérmica de um
30 composto de acordo com a invenção, preferivelmente 3APS, é
acreditado para ser sujeito ao metabolismo de primeira
passagem reduzido, a dosagem de um 3APS pode ser reduzida
quando administrada transdérmicamente. Por outro lado, a
administração transdérmica poderia ser útil para aumentar a
35 dosagem de 3APS evitando efeitos colaterias comuns tais como

a irritação gastrointestinal associada com uma administração oral dessa droga.

Um benefício de uma forma de dosagem transdérmica inclui a obediência do sujeito melhorada, devido à possibilidade de 5 administrações reduzidas. Por exemplo, um emplasto transdérmico da invenção pode ser formulado para fornecer um, dois, três, quatro, cinco, seis ou sete dias de medicamentação. Em uma modalidade exemplar, o emplasto transdérmico fornece a medicamentação por aproximadamente 10 três dias, antes que seja desejável substituir o emplasto. Em outra modalidade exemplar, o emplasto transdérmico fornece sete dias de medicamentação, antes que seja desejável substituir o emplasto. Além disso, a dosagem transdérmica pode ser formulada com qualquer dosagem desejável de um 15 composto de acordo com a invenção. Por exemplo, a dosagem transdérmica pode fornecer a dosagem equivalente à administração oral de 100mg duas vezes ao dia, 150mg duas vezes ao dia, 200mg duas vezes ao dia, 250mg duas vezes ao dia, 300mg duas vezes ao dia, 350mg duas vezes ao dia ou 20 400mg duas vezes ao dia. Como tal, um emplasto transdérmico que tem a dosagem equivalente à administração oral de 150mg duas vezes ao dia pode ser administrado a um sujeito por um período de tempo desejado, por exemplo, quatro semanas, e então um emplasto ou emplastos que têm a dosagem equivalente 25 à administração oral de 200mg duas vezes ao dia podem ser administrados por um período de tempo desejado.

Igualmente incluído dentro da invenção está um kit, que pode conter um abastecimento desejado de emplastos, por exemplo, um abastecimento de um mês de emplastos 30 transdérmicos. Opcionalmente, um kit pode ser organizado em uma pluralidade de, por exemplo, três, peças diferentemente identificadas (numeradas, coloridas ou semelhantes), onde os conteúdos de uma primeira parte são administrados inicialmente, seguidos pela administração dos conteúdos de 35 uma segunda parte, que são seguidos então pela administração dos conteúdos da terceira parte. Alternativamente, um kit

pode conter uma combinação de emplastos e de formulações orais.

V. Populações de Pacientes e Sujeitos

O termo "sujeito" inclui os organismos vivos nos quais a
5 amiloidose A β pode ocorrer, ou em que sejam suscetíveis às
doenças de amilóide A β , por exemplo, Mal de Alzheimer, etc.
Os exemplos dos sujeitos incluem seres humanos, galinhas,
patos, patos Peking, gansos, macacos, cervos, vacas, coelhos,
carneiros, cabras, cães, gatos, ratos, camundongos, e
10 espécies transgênicas destes. O termo "sujeito" inclui
preferivelmente os animais suscetíveis aos estados
caracterizados pela morte de célula neuronal, por exemplo,
mamíferos, por exemplo, seres humanos. O animal pode ser um
modelo de animal para uma desordem, por exemplo, um rato
15 transgênico com uma neuropatologia do tipo Alzheimer. Em
modalidades preferidas, o sujeito é um mamífero, melhor um
sujeito humano.

O termo "sujeito humano" inclui os seres humanos
suscetíveis a tirar proveito da administração do 3APS, e mais
20 particularmente aqueles suscetíveis a ou diagnosticados com
uma doença relacionada à amilóide β e/ou o sofrendo de uma
doença neurodegenerativa, tal como o mal de Alzheimer, mal de
Parkinson, etc.

Em determinadas modalidades da invenção, o sujeito
25 humano está na necessidade de tratamento pelos métodos da
invenção, e é selecionado para o tratamento baseado nesta
necessidade. Um sujeito na necessidade de tratamento é
reconhecido pela técnica, e inclui os sujeitos que foram
identificados com uma doença ou uma desordem relativa ao
30 depósito de β -amilóide, com um sintoma de tal doença ou
desordem, ou está em risco de tal doença ou desordem, e seria
esperado, baseado no diagnóstico, por exemplo, diagnóstico
médico, para tirar proveito do tratamento (por exemplo,
curando, cicatrizando, prevenindo, aliviando, abrandando,
35 alterando, remediando, melhorando, ou afetando a doença ou a

desordem, o sintoma da doença ou da desordem, ou o risco da doença ou da desordem).

Por exemplo, o sujeito humano pode ser um ser humano com mais de 30 anos, humanos maiores de 40 anos, um ser humano com mais de 50 anos, um ser humano com mais de 60 anos, um ser humano com mais de 70 anos, um ser humano com mais de 80 anos velho, um ser humano com mais de 85 anos, ser humano com mais de 90 anos, ou um ser humano com mais de 95 anos. O sujeito pode ser um ser humano fêmea, incluindo um ser humano fêmea pos-menopausal, que pode estar na terapia de reposição hormonal (hormônio estrogênico). O sujeito pode igualmente ser um ser humano macho. Em outra modalidade, o sujeito tem menos de 40 anos.

Em modalidades preferidas, o sujeito é um sujeito humano que tem uma neuropatologia do tipo Alzheimer. Indivíduos que sofrem presentemente de mal de Alzheimer podem ser reconhecidos pela característica de demência, assim como pela presença de fatores de risco descritos abaixo. Além disso, vários testes de diagnóstico baseados no teste cognitivo e neurológico estão disponíveis para identificar os indivíduos que têm o AD. Por exemplo, indivíduos que sofrem de mal de Alzheimer podem ser diagnosticados pela escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR), pelo Mini-exame do Estado Mental (MMSE), Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-cog), ou por qualquer outro teste conhecido na técnica, como discutido aqui. As classificações de parâmetros no medidor apropriado incluindo o MMSE e ADAS junto com outros medidores projetados para avaliar uma população mais normal podem ser usadas para encontrar uma população de risco. Outro método para identificar grupo de risco utiliza um ensaio para a proteína da cadeia neural na urina; veja, por exemplo, Munzar et al., *Neurology and Clinical Neurophysiology*, Vol. 2002, N°. 1. Pacientes com risco elevado para o mal de Alzheimer podem igualmente ser selecionados a partir de uma população pela triagem de sinais precoces de perda de memória ou outras dificuldades

associadas com a sintomatologia de pré-Alzheimer, um antecedente familiar de mal de Alzheimer, pacientes com Deficiência Cognitiva Leve (MCI), fatores de risco genéticos, idade, sexo, e outras características encontradas para prever o alto risco para o mal de Alzheimer.

O termo "prevenção" ou "previnindo" é usado igualmente para descrever a administração de um composto ou composição da invenção a um sujeito que esteja em risco (ou suscetível a) tal doença ou condição. Pacientes favoráveis ao tratamento para a prevenção da doença ou condição incluem indivíduos em risco da doença ou condição, mas não apresentando os sintomas, assim como pacientes que apresentam presentemente os sintomas. No caso do mal de Alzheimer, virtualmente qualquer um está em risco de sofrer do mal de Alzheimer se viver o suficiente. Conseqüentemente, os métodos atuais podem ser administrados profilaticamente à população geral sem nenhuma avaliação de risco do paciente sujeito. Mas os métodos atuais são especialmente úteis para os indivíduos que têm um risco conhecido de mal de Alzheimer. Tais indivíduos incluem aqueles que têm os parentes que experimentaram esta doença, e aqueles cujo o risco é determinado pela análise de marcadores genéticos ou bioquímicos, incluindo chapas do cérebro diagnosticadas pelos métodos de imagem, por exemplo, MRI, PET, SPECT etc.. Exemplos de tais métodos de imagem são discutidos em Burggren et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, Vol. 2002, nº. 2, pp. 385-393, e Sair et al., Neuroradiology, Vol. 46, pp. 93-104 (2002). Os fatores de predisposição do mal de Alzheimer identificados ou propostos na literatura científica incluem, entret al., um genótipo predispondo um sujeito ao mal de Alzheimer; fatores ambientais que predispõe um sujeito ao mal de Alzheimer; histórico passado de infecção pelos agentes virais e bacterianos que predispõe um sujeito ao mal de Alzheimer; e fatores vasculares que predispõe um sujeito ao mal de Alzheimer. Marcadores genéticos do risco para o mal de Alzheimer incluem mutações no gene do APP, particularmente

mutações na posição 717 e posições 670 e 671 referidas como mutações Hardy e Swedish respectivamente (ver Hardy et al., TINS 20, 154-158 (1997)). Outros marcadores de risco são mutações nos genes de presenilina, PS1 e PS2, e ApoE4, 5 histórico familiar de AD, hipercolesterolemia ou aterosclerose. O sujeito pode ser mostrado estando em risco por uma técnica de imagem do cérebro diagnóstica, por exemplo, um que meça a atividade do cérebro, depósito de palcas, ou a atrofia do cérebro. O sujeito humano pode 10 igualmente ser mostrado estando em risco por um teste cognitivo tal como a Avaliação Clínica da Demência ("CDR"), Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva ("ADAS-Cog"), Avaliação de Incapacidade em Demência ("DAD") ou Mini-Exame do Estado Mental ("MMSE") e/ou por 15 algum outro teste da cognição conhecido na técnica.

Em outra modalidade, o sujeito humano não exibe nenhum sintoma de Mal de Alzheimer. Em outra modalidade, o sujeito tem pelo menos 40 anos de idade e não exibe nenhum sintoma de Mal de Alzheimer. Em outra modalidade, o sujeito humano tem 20 pelo menos 40 anos de idade e exibe um ou vários sintomas de Mal de Alzheimer.

Usando os métodos e os compostos da presente invenção, os níveis de peptídeos da amilóide β no plasma ou líquido cerebrospinal (CSF) do sujeito poderiam significativamente 25 ser reduzidos a partir dos níveis anteriores ao tratamento de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 por cento, ou mesmo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 por cento, por exemplo, 15, 25, 40, 60, 70, 75, 80, 90, 95 ou 99%. Dessa forma, em determinadas modalidades, o sujeito humano pode ter 30 um nível elevado do peptídeo $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ do amilóide no sangue e/ou no CSF antes de um tratamento de acordo com os métodos atuais, por exemplo, níveis de $A\beta_{40}$ maiores de aproximadamente 10 pg/mL, ou maior de aproximadamente 20 pg/mL, ou maiores de aproximadamente 35 pg/mL, ou mesmo 35 maiores de aproximadamente 40 pg/mL; e níveis $A\beta_{42}$ de 30 pg/mL a aproximadamente 200 pg/mL, ou mesmo de

aproximadamente 500 pg/mL. Similarmente, de acordo com algumas modalidades, os métodos e compostos da ajuda atuais da invenção reduzem o tamanho e/ou o número de placas de A β ou de depósitos de A β no cérebro, de aproximadamente 10 a 5 aproximadamente 100 por cento, ou mesmo aproximadamente 50 a aproximadamente 100 por cento, por exemplo, 15, 25, 40, 60, 70, 75, 80, 90, 95 ou 99%, quando comparados aos níveis anteriores ao tratamento.

VI. Composições farmacêuticas

10 Preferivelmente, os compostos da invenção são formulados antes da administração em composições farmacêuticas usando técnicas e procedimentos conhecidos na técnica. Dessa forma, em outra modalidade, a presente invenção se refere à composições farmacêuticas (por exemplo, soluções, suspensões 15 ou emulsões) compreendendo quantidades efetivas de um ou vários compostos de acordo com quaisquer Fórmulas aqui e com um veículo farmacêuticamente aceitável, assim como métodos de uso e fabricação de tais composições farmacêuticas.

As composições farmacêuticas são formuladas na 20 administração apropriada (oral, parenteralmente, (IV, IM, depo-IM, SC, e depo SC), sublingualmente, intranasalmente (inalação), intratecalmente, tópicamente, ou retalmente). Veículos farmacêuticamente aceitáveis apropriados incluem, sem limitação, qualquer veículo farmacêutico não- 25 imunogênico ou diluente apropriado para rotas da administração orais, parenterais, nasais, mucosais, transdérmicas, tópicas, intratecais, retais, intravenosas (IV), intraarteriais (IA), intramusculares (IM), e subcutâneas (SC), tais como a solução salina tamponada com 30 fosfato (PBS). Também, a presente invenção inclui tais compostos que foram liofilizados e que podem ser reconstituídos para formar formulações farmacêuticamente aceitáveis para a administração, como pela injeção intravenosa, intramuscular, ou subcutânea. A administração 35 pode igualmente ser intradérmica ou transdérmica.

O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, e polietileno glicol líquido, e semelhantes), misturas apropriadas disso, e óleos vegetais. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como a lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido no caso da dispersão e pelo uso de surfactantes. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser conseguida pelos vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, e semelhantes. Em muitos casos, os agentes isotônicos são incluídos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio, ou polialcóis tais como o manitol e o sorbitol, na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser induzida incluindo na composição um agente que atrase a absorção, por exemplo, o monoestearato de alumínio ou a gelatina.

Preferivelmente, o composto (ou compostos) da invenção pode ser administrado oralmente. As formulações da presente invenção incluem aquelas apropriadas para a administração oral. As formulações podem convenientemente ser apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos conhecidos na técnica de farmácia. Os métodos de preparo destas formulações ou composições incluem a etapa de fazer a associação entre um composto da presente invenção com um veículo farmacêuticamente aceitável (por exemplo, um diluente inerte ou um veículo comestível assimilável) e, opcionalmente, um ou vários ingredientes acessórios. Geralmente, as formulações são preparadas pela associação uniforme e íntima de um composto da presente invenção com veículos líquidos, ou veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e então, caso necessário formando o produto. A quantidade do agente terapêutico em tais composições terapêutica úteis é tal que uma dosagem apropriada será obtida.

As formulações da invenção apropriada para a administração oral podem estar sob a forma de cápsulas (por exemplo, cápsula de gelatina de invólucro macio ou duro), comprimidos, pílulas, tabletes, lozangos, pós, grânulo, 5 pelotas, drágias, por exemplo, revestidas (por exemplo, revestido entéricamente) ou sem revestimento, ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão líquida óleo-em-água ou de água-em-óleo, ou como um elixir ou um xarope, ou como pastilhas (que usam 10 uma base inerte, tal como a gelatina e a glicerina, ou a sacarina e a acácia) ou como colutórios e semelhantes, cada um contendo uma quantidade predeterminada de um composto da presente invenção como um ingrediente ativo. Um composto da presente invenção pode igualmente ser administrado como um 15 bolus, um electuário ou pasta, ou pode ser incorporado diretamente na dieta do sujeito. Além disso, em determinadas modalidades estas pelotas podem ser formuladas para fornecer a liberação imediata ou rápida da droga (isto é, não há nenhum revestimento nelas); (b) ser revestido, por exemplo, 20 para fornecer a liberação sustentada da droga sobre o tempo; ou (c) ser revestido com um revestimento entérico para a melhor tolerabilidade gastrointestinal.

Em formas de dosagem sólidas da invenção para a administração oral o ingrediente ativo é misturado com um ou 25 vários veículos farmacologicamente aceitáveis, tais como o citrato de sódio ou o fosfato dicálcio, ou alguns dos seguintes: enchimentos ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarina, glicose, manitol, ou ácido silícico; aglutinantes, como, por exemplo, carboximetilcelulose, 30 alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarina ou acácia; umectantes, tais como o glicerol; agentes de desintegração, tais como o ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido da batata ou tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, e carbonato de sódio; agentes de retardadores da 35 solução, tais como parafina; aceleradores da absorção, tais como compostos de amônia quaternária; agentes umectantes,

como, por exemplo, cetil álcool e monoestearato do glicerol; absorventes, tais como a argila do caulim e do bentonita; lubrificantes, tais como o talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, glicóis de polietileno sólidos, o sulfato de lauril de sódio, e misturas disso; e agentes de corantes. No caso das cápsulas, tablete e pílulas, as composições farmacêuticas podem igualmente compreender agentes de tamponamento. As composições sólidas de um tipo similar podem igualmente ser empregadas como enchimentos em cápsulas de gelatina de enchimento macio e duro usando excipientes como lactose ou açúcares do leite, assim como glicóis de polietileno de peso molecular elevado e semelhantes.

As composições perorais incluem tipicamente soluções líquidas, emulsões, suspensões, e semelhantes. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis apropriados para a preparação de tais composições são conhecidos na técnica. Componentes típicos de veículos para xaropes, elixires, emulsões e suspensões incluem o etanol, glicerol, glicol de propileno, glicol de polietileno, sacarina líquida, sorbitol e a água. Para uma suspensão, os agentes de suspensão típicos incluem a metil celulose, sódio carboximetil celulose, o tragacanto, e o alginato de sódio; os agentes umectantes típicos incluem a lecitina e o polisorbato 80; e os preservativos típicos incluem o metil parabeno e benzoato de sódio. As composições líquidas perorais podem igualmente conter um ou vários componentes tais como os edulcorantes, agentes aromatizantes e corantes divulgados acima.

As composições farmacêuticas apropriadas para o uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (solúveis em água) ou dispersões, e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções injetáveis estéreis ou de dispersão. Em todos os casos, a composição deve ser estéril e deve ser fluida até o ponto em que a seringabilidade fácil existir. Deve ser estável sob as circunstâncias da fabricação e do armazenamento e deve ser preservada contra a ação de

contaminação dos micro-organismos tais como bactérias e fungos. As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando o agente terapêutico na quantidade exigida em um solvente apropriado com um ou em uma combinação dos
5 ingredientes enumerados acima, como necessário, seguido pela esterilização filtrada. Geralmente, as dispersões são preparadas incorporando o agente terapêutico em um veículo estéril que contenha um meio de dispersão básico et al. ingredientes exigidos daqueles enumerados acima. No caso dos
10 pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos da preparação são a secagem a vácuo e a liofilização que produz um pó do ingrediente ativo (isto é, o agente terapêutico) mais qualquer ingrediente adicional desejado de uma solução estéril filtrada previamente desse.

15 As formulações farmacêuticas são fornecidas igualmente que são apropriadas para a administração como um aerossol, pela inalação. Estas formulações compreendem uma solução ou uma suspensão do composto desejado de qualquer fórmula aqui ou uma pluralidade de partículas sólidas de tal composto (ou
20 compostos). A formulação desejada pode ser colocada em uma câmara pequena e nebulizada. A nebulização pode ser realizada por ar comprimido ou pela energia ultra-sônica para formar uma pluralidade de gotas líquidas ou partículas sólidas que compreendem os agentes ou os sais. As gotas líquidas ou
25 partículas sólidas devem ter um tamanho de partícula de cerca de 0,5 a aproximadamente 5 microns. As partículas sólidas podem ser obtidas pelo processamento do agente sólido de qualquer fórmula descrita neste, ou por um sal desse, de qualquer maneira apropriada conhecida na técnica, como pela
30 micronização. O tamanho das partículas ou das gotas sólidas será, por exemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 microns. A este respeito, os nebulizadores comerciais estão disponíveis para conseguir esta finalidade.

Uma formulação farmacêutica apropriada para a
35 administração como um aerossol pode ser sob a forma de um líquido, a formulação compreenderá um agente solúvel em água

de qualquer fórmula descrita nesta, ou um sal deste, em um veículo que compreenda a água. Um surfactante pode estar presente o qual reduz a tensão da superfície de formulação suficientemente para resultar na formação de gotas dentro da
5 escala de tamanho desejada quando sujeitos à nebulização.

As composições desta invenção podem igualmente ser administradas topicamente a um sujeito, por exemplo, pela colocação direta em ou pelo espalhamento da composição no tecido epidérmico ou epitelial do sujeito, ou
10 transdérmicamente através de um "emplasto". Tais composições incluem, por exemplo, loções, cremes, soluções, géis e sólidos. Estas composições tópicas podem compreender uma quantidade efetiva, geralmente de pelo menos aproximadamente 0,1%, ou mesmo de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de
15 um agente da invenção. Os veículos apropriados para a administração tópica permanecem tipicamente no lugar sobre a pele como uma película contínua, e resiste sendo removido pela perspiração ou imersão na água. Geralmente, o veículo é orgânico em natureza e capaz de ter dispersado ou dissolvido
20 o agente terapêutico. O veículo pode incluir emolientes farmaceuticamente aceitáveis, emulsificadores, agentes de espessamento, solventes e semelhantes.

Outras composições úteis para alcançar a liberação sistêmica dos agentes de sujeitos incluem formas de dosagem
25 sublinguais, orais e nasais. Tais composições compreendem tipicamente uma ou várias substâncias solúveis de enchimento tais como a sacarina, sorbitol e manitol; e aglutinantes tais como a acácia, a celulose microcristalina, celulose carboximetil e a hidroxipropil metil celulose. Antiaderentes,
30 lubrificantes, edulcorantes, substâncias corantes, antioxidantes e os agentes aromatizantes descritos acima podem igualmente ser incluídos. O composto (ou compostos) da invenção pode igualmente ser administrado parenteralmente, intraperitonealmente, intraespinalmente, ou
35 intracerebralmente. Para tais composições, o composto (ou compostos) da invenção pode ser preparado no glicerol, em

glicóis de polietileno líquidos, e em misturas disso e nos óleos. Sob condições normais de armazenamento e uso, estas preparações podem conter um preservativo para impedir o crescimento de micro-organismos.

5 Para administrar o composto (ou compostos) da invenção por outra administração sem ser a parenteral, pode ser útil revestir o composto (ou compostos) com, ou co-administrar o composto (ou compostos) com um material para impedir sua inativação. Por exemplo, o composto (ou compostos) da
10 invenção pode ser administrado a um sujeito em um veículo apropriado, por exemplo, em lipossoma, ou em um diluente. Os diluentes farmacêuticamente aceitáveis incluem soluções tamponadas salinas e aquosas. Os lipossomas incluem emulsões CGF de água-em-óleo-em-água assim como lipossomas
15 convencionais.

 As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem igualmente ser revestidas por métodos convencionais, tipicamente com o pH ou revestimentos dependentes do tempo, tais que o composto (ou compostos) da invenção seja liberado
20 nas proximidades da posição desejada, ou em várias vezes para estender a ação desejada. Tais formas de dosagem incluem tipicamente, mas não são limitadas a, um ou vários ftalato de acetato de celulose, ftalato de polivinilacetato, hidroxipropil metil celulose ftalato, etil celulose, ceras e
25 goma-laca.

 O composto (ou compostos) da invenção pode ser empacotado como parte de um kit, incluindo opcionalmente um recipiente (por exemplo, empacotamento, caixa, frasco, etc.). O kit pode ser comercialmente usado de acordo com os métodos
30 descritos aqui e pode incluir instruções para o uso em um método da invenção. Os componentes de kit adicionais podem incluir ácidos, bases, agentes de tamponamento, sais inorgânicos, solventes, antioxidantes, preservativos, ou queladores de metal. Os componentes do kit adicional estão
35 presentes como composições puras, ou como soluções aquosas ou orgânicas que incorporam um ou vários componentes do kit

adicional. Todo e qualquer componente do kit opcionalmente ainda compreendem tampões.

VII. Dosagem

As formas de dosagem, sob a liberação de um composto de acordo com a invenção, podem fornecer o 3APS correspondente sob administração *in vivo* a um paciente humano. Compreende-se que as doses apropriadas dependem de vários fatores dentro do conhecimento do médico, veterinário, ou pesquisador versado na técnica (por exemplo, veja Wells et al., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edição, Appleton e Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Califórnia (2000)). A dose(s) do composto (ou compostos) da invenção variarão, por exemplo, dependendo de uma variedade de fatores que incluem a atividade do agente específico empregado, da idade, peso corporal, saúde geral, gênero, e dieta do sujeito, do tempo de administração, rota de administração, taxa de excreção, e de qualquer combinação da droga, se aplicável, o efeito que o médico deseja que o composto tenha sobre o sujeito e das propriedades dos compostos (por exemplo, biodisponibilidade, estabilidade, potência, toxicidade, etc.). Tais doses apropriadas podem ser determinadas usando os ensaios descritos neste. Quando um ou vários dos compostos da invenção devem ser administrados aos seres humanos, um médico pode, por exemplo, prescrever uma dose relativamente baixa no início, subseqüentemente aumentando a dose até que uma resposta apropriada seja obtida.

As doses exemplares incluem quantidades de miligrama ou micrograma do composto por o quilograma do sujeito ou amostra de peso {por exemplo, aproximadamente 50 microgramas por quilograma à aproximadamente 500 miligramas por quilograma, aproximadamente 1 miligrama por quilograma à aproximadamente 100 miligramas por quilograma, aproximadamente 1 miligrama por quilograma à aproximadamente 50 miligramas por quilograma, aproximadamente 1 miligrama por o quilograma à

aproximadamente 10 miligramas por quilograma, ou aproximadamente 3 miligramas por quilograma à aproximadamente 5 miligramas por quilograma). As doses exemplares adicionais incluem doses de aproximadamente 5mg à cerca de 500mg, ou
5 aproximadamente 25mg à cerca de 300mg, ou aproximadamente 25 à cerca de 200mg, preferivelmente de aproximadamente 50mg à cerca de 150mg, mais preferivelmente de aproximadamente 50mg, aproximadamente 100mg, aproximadamente 150mg, aproximadamente 200mg ou aproximadamente 250mg, e, preferivelmente,
10 diariamente ou duas vezes ao dia, ou quantidades mais baixas ou mais elevadas. Para a comparação, as doses exemplares para o 3APS incluem per se cerca de 2-3mg de 3APS por quilograma do sujeito (duas vezes ao dia). Veja também U.S. 11/103.656, depositado em 12 de abril de 2005, que é incorporado neste
15 por referência.

É geralmente vantajoso formular composições parenterais na forma de unidade de dosagem para a facilidade da administração e a uniformidade da dosagem. O termo "forma de dosagem unitária" se refere a uma unidade discreta
20 fisicamente apropriada como dosagens unitárias para sujeitos humanos et al. mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em colaboração com um veículo farmacêuticamente apropriado. Em uma modalidade, as
25 composições de acordo com a invenção são formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 50mg a aproximadamente 500mg, mais preferivelmente de aproximadamente 100mg à aproximadamente 300mg do composto de acordo com a invenção. Veja também U.S. 11/103,656,
30 depositado em 12 de abril de 2005, que é incorporado neste por referência. A especificação para as formas de dosagem unitária da invenção pode variar e é ditada por e diretamente dependendo (a) das características originais do agente terapêutico e o efeito terapêutico particular a ser
35 conseguido, e (b) das limitações inerentes na técnica de

composição de tal agente terapêutico para o tratamento do depósito de amiloide nos sujeitos.

5 A administração dos compostos e das composições da presente invenção a um sujeito a ser tratado pode ser realizada usando procedimentos conhecidos, em dosagens e por os períodos de tempo efetivos para conseguir os propósitos desejados (por exemplo, prevenção ou tratamento da AD, obtendo níveis específicos de 3APS, etc.). Os regimes de dosagem podem ser ajustados para fornecer a resposta
10 terapêutica ótima. Por exemplo, diversas doses divididas podem ser diariamente administradas ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida como indicado pelas exigências da situação terapêutica.

Em uma modalidade, o composto (ou compostos) da invenção
15 é administrado em uma dosagem terapêutica efetiva suficiente para inibir o depósito de amiloide em um sujeito, preferivelmente um sujeito humano. Ao se referir ao depósito de amiloide a uma dosagem "terapeuticamente efetiva" que inibe o depósito de amiloide por, por exemplo, pelo menos
20 aproximadamente em 20%, ou pelo menos por aproximadamente 40%, ou mesmo pelo menos por aproximadamente 60%, ou pelo menos por aproximadamente 80% em relação aos sujeitos não tratados.

Em uma modalidade, o composto (ou compostos) da invenção
25 é administrado em uma dosagem terapêutica efetiva para a prevenção ou tratamento do mal de Alzheimer. Falando no mal de Alzheimer, uma dosagem "terapeuticamente efetiva" estabiliza a função cognitiva ou impede uma diminuição adicional na função cognitiva (isto é, impedindo, retardando,
30 ou parando a progressão da doença).

VII. Usos dos Compostos, Composição e Formas de dosagem

Outro aspecto da invenção é relativo a um método para inibir a morte da célula neuronal administrando uma quantidade efetiva de um composto da presente invenção. Ainda
35 em outro aspecto, a invenção é relativa a um método para fornecer a neuroproteção a um sujeito que tem uma doença

relacionada ao A β -amilóide, por exemplo, Mal de Alzheimer, que inclui a administração de uma quantidade efetiva de um composto da presente invenção ao sujeito, tal que a neuroproteção seja fornecida. Como usado aqui, o termo;

5 "neuroproteção" inclui a proteção de células neuronais de um sujeito da morte de célula que pode conduzir à iniciação dos processos tais como, mas não limitados a: desestabilização do citoesqueleto; fragmentação do DNA; ativação de enzimas hidrolíticas, tais como a fosfolipase A2; ativação das

10 caspases, proteases ativadas por cálcio e/ou endonucleases ativadas por cálcio; inflamação mediada por macrófagos; influxo do cálcio em uma célula; mudanças do potencial da membrana em uma célula; rompimento das junções de célula que conduzem a uma comunicação diminuída ou ausente de célula-

15 célula; e a ativação da expressão dos genes envolvidos na morte da célula.

De acordo com uma modalidade preferida, os compostos e as composições da presente invenção são usados para um ou vários dos seguintes: para prevenir o Mal de Alzheimer, para

20 tratar o Mal de Alzheimer, ou melhorar os sintomas do mal de Alzheimer, para regular a produção de ou os níveis de peptídeos do amilóide β (A β), prevenir, reduzir, ou inibir o depósito de amilóide em um sujeito, e para tratar ou prevenir doenças relacionadas ao amilóide.

25 Os compostos e as composições farmacêuticas da invenção podem atuar para melhorar o curso de uma doença relacionada ao amilóide β usando alguns dos seguintes mecanismos (esta lista é para ser ilustrativa e não limitante): retardando a taxa de formação ou depósito da fibrila β -amilóide;

30 diminuindo o grau de depósito do β -amilóide; inibindo, reduzindo, ou impedindo a formação da fibrila amilóide; inibindo a neurodegeneração ou toxicidade celular induzida pelo β -amilóide; inibindo a inflamação induzida do amilóide; melhorando o afastamento do β -amilóide do cérebro; melhorando

35 a degradação de A β no cérebro; ou favorecendo o afastamento da proteína do amilóide antes de sua organização em fibrilas,

e diminuindo a relação de A β 42:A β 40 no CSF ou no plasma. Em outra modalidade, a invenção é relativa a um método para melhorar a cognição em um sujeito que sofre de AD. O método inclui a administração de uma quantidade efetiva de um composto terapêutico da invenção, tal que a cognição do
5 sujeito seja melhorada. A cognição do sujeito pode ser testada usando os métodos conhecidos na técnica tais como a Avaliação Clínica de Demência ("CDR"), Mini-Exame de Estado Mental ("MMSE"), Avaliação de Incapacidade em Demência
10 ("DAD"), e a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva ("ADAS-Cog"). A melhoria na cognição está presente dentro do contexto da presente invenção se há uma diferença mensurável entre os desempenhos dos sujeitos tratados usando os métodos da invenção em comparação aos
15 membros de um grupo de placebo, controle histórico, ou entre os testes subseqüentes dados ao mesmo sujeito. A invenção também é relativa a um método para tratar, retardar ou parar uma doença relacionada ao β -amilóide associada com o prejuízo cognitivo, administrando a um sujeito uma quantidade efetiva
20 de um composto terapêutico da invenção, onde a deterioração anual da cognição do sujeito como medida por qualquer um dos testes mencionado acima é melhorada.

Deve ser compreendido que onde quer que os valores e as escalas são fornecidos aqui, por exemplo, nas idades das
25 populações sujeitas, dosagens e níveis de sangue, todos os valores e escalas abrangidos por estes valores e escalas, são destinados a serem abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Além disso, todos os valores nestes valores e escalas podem igualmente ser os limites superiores ou
30 inferiores de uma escala.

VIII. Terapia de combinação

Em determinadas modalidades, os compostos e a composição de acordo com a invenção podem ser usados na terapia de combinação com pelo menos outro agente terapêutico. Os
35 compostos da pró-droga de acordo com a invenção e pelo menos outro agente terapêutico podem atuar aditivamente ou, em

determinadas modalidades, sinergisticamente. Em determinadas modalidades, os compostos da invenção podem ser administrados simultaneamente com a administração de outro agente terapêutico. Em determinadas modalidades, os compostos da invenção podem ser administrados antes ou depois da administração de outro agente terapêutico. Pelo menos outro agente terapêutico pode ser efetivo para tratar doenças, desordens ou condições iguais ou diferentes.

Os métodos da presente invenção incluem a administração de um ou vários compostos ou composições farmacêuticas da presente invenção e de um ou vários outros agentes terapêuticos contanto que a administração combinada não iniba a eficácia terapêutica de um ou vários compostos da presente invenção e/ou não produza efeitos adversos da combinação.

Em determinadas modalidades, as composições da presente invenção podem ser administradas simultaneamente com a administração de outro agente terapêutico, que pode ser parte da mesma composição farmacêutica como, ou em uma composição diferente de, que contenha os compostos da presente invenção. Em determinadas modalidades, os compostos da presente invenção podem ser administrados antes ou depois da administração de outro agente terapêutico. Em determinadas modalidades da terapia de combinação, a terapia de combinação compreende a alternância entre a administração de uma composição da presente invenção e de uma composição compreendendo outro agente terapêutico, por exemplo, para minimizar os efeitos colaterais adversos associados com uma droga particular. Quando um composto da presente invenção for administrado simultaneamente com outro agente terapêutico que potencialmente possa produzir efeitos colaterais adversos que incluem, mas não limitado a, toxicidade, o agente terapêutico pode vantajosamente ser administrado em uma dose que caia abaixo do ponto inicial em que o efeito colateral adverso é desencadeado.

Em determinadas modalidades, uma composição farmacêutica pode ainda compreender substâncias para melhorar, modular

e/ou controlar a liberação, biodisponibilidade, eficácia terapêutica, potência terapêutica, estabilidade, e semelhantes. Por exemplo, para melhorar a eficácia terapêutica de um composto da presente invenção, o composto
5 pode ser co-administrado com um ou vários agentes ativos para aumentar a absorção ou a difusão do composto do trato gastrointestinal, ou para inibir a degradação da droga na circulação sistêmica. Em determinadas modalidades, pelo menos um composto da presente invenção pode ser co-administrado com
10 os agentes ativos que têm um efeito farmacológico que melhora a eficácia terapêutica do 3APS.

Em determinadas modalidades, os compostos ou as composições farmacêuticas da presente invenção incluem, ou podem ser administrados a um paciente junto com outra droga
15 terapêutica que possa ser disponível a partir da venda livre ou pela prescrição. O pedido de patente U.S. nº. 2005/0031651 (incorporado neste por referência) fornece uma longa lista, mas não exaustiva de "drogas terapêuticas" que podem ser úteis na combinação, de acordo com a invenção. As drogas
20 terapêuticas preferidas a serem usadas com os compostos ou as composições farmacêuticas da presente invenção são drogas terapêuticas úteis na prevenção ou no tratamento do mal de Alzheimer ou seus sintomas, incluindo mas não se limitando ao donepezil (Aricept™), memantina (Namenda™), rivastigmina
25 (Exelon™), Galantamina (Reminil™ e R-flurbiprofen (Flurizan™). Os compostos e as composições de acordo com a invenção poderiam também ser combinados com as vacinas e os anticorpos para a prevenção ou tratamento do AD. Em uma modalidade adicional, os compostos da invenção podem ser co-
30 administrados com 3APS.

IX. Métodos padrão para testar os compostos da invenção.

Os compostos de acordo com a invenção podem ainda ser analisados, testados ou validados usando uma variedade de ensaios *in vitro*, ou ensaios *in vivo* para confirmar sua
35 segurança, biodisponibilidade, neuroproteção, capacidade para liberar o 3APS etc. Os seguintes são ilustrativos do tipo de

ensaios biológicos que podem ser conduzidos para avaliar compostos instantâneos.

i) *Determinação da Clivagem Enzimática das Pró-drogas in vitro*

5 Para pró-drogas oralmente administradas, é geralmente desejável que a pró-droga permaneça intata (isto é, não clivada) quando no trato gastrointestinal e seja clivado (isto é, para liberar a droga-mãe) quando na circulação sistêmica. Um nível de estabilidade útil pode pelo menos em
10 parte ser determinado pelo mecanismo e pela cinética da absorção da pró-droga pelo trato gastrointestinal. Um nível de instabilidade útil pode pelo menos em parte ser determinado pela farmacocinética da pró-droga e droga mãe na circulação sistêmica. Geralmente, as pró-drogas que são mais
15 estáveis em um Caco-2 S9 e/ou no ensaio da pancreatina e são mais instáveis no plasma do rato, plasma humano, fígado do rato S9, e/ou a preparação S9 de fígado humano podem ser úteis como uma pró-droga oralmente administrada. Os resultados dos testes, para a determinação da clivagem
20 enzimática das pró-drogas *in vitro* podem ser usados para selecionar as pró-drogas para testes *in vivo*.

ii) *Biodisponibilidade das Pró-drogas in vivo*

AS pró-drogas que fornecem uma biodisponibilidade da droga mãe correspondente que é maior do que a
25 biodisponibilidade fornecida por uma dose equimolar da droga mãe administrada a um paciente pela mesma rota (por exemplo, administração oral) pode ser útil como agentes terapêuticos. A biodisponibilidade dos compostos da invenção e do 3APS liberado pode ser medida *in vivo* (seres humanos e animais de
30 laboratório) usando métodos conhecidos na técnica. O Exemplo 3 fornece um método exemplar avaliação da biodisponibilidade nos camundongos.

iii) *Ensaio in vivo: Modelos animais*

Os vários modelos animais podem ser usados para a
35 eficácia e/ou potência do composto de acordo com a invenção. Por exemplo, determinados modelos animais transgênicos foram

descritos, por exemplo, na Pat. U.S nº. 5.877.399; 5.612.486; 5.387.742; 5.720.936; 5.850.003; 5.877.015, e 5.811.633, e em Ganes et al., (Nature 1995, 373:523). São preferidos os modelos animais que exibem as características associadas com a patofisiologia da AD. A administração dos inibidores compostos da invenção aos camundongos transgênicos descritos aqui fornece um método alternativo demonstrando a atividade inibitória dos compostos. A administração dos compostos em um veículo farmacêuticamente efetivo e através de uma rota de administração que alcança o tecido alvo em uma quantidade terapêutica apropriada é também preferida.

iv) Toxicidade

Uma variedade de parâmetros diferentes pode ser monitorada para avaliar a toxicidade. Os exemplos de tais parâmetros incluem, mas não são limitados a, proliferação celular, monitoramento da ativação de caminhos celulares para respostas toxicológicas pela análise da expressão do gene ou da proteína, pela fragmentação do DNA, pelas mudanças na composição das membranas celulares, pela permeabilidade da membrana, pela ativação dos componentes dos receptores de morte ou de caminhos de sinalização a jusante (por exemplo, caspases), por respostas de estresse genéricas, pela ativação da NF-kappaB e por respostas aos mitogênicos. Ensaio relacionados são usados para analisar a apoptose (um processo programado de morte celular) e a necrose, não incluindo a formação do cGMP e a formação NO.

A toxicidade e a eficácia terapêutica do composto (ou compostos) e das composições da invenção podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares ou em animais experimentais, por exemplo, para determinar a LD50 (a dose letal para 50% da população) e a ED50 (a dose terapêutica efetiva para 50% da população). A relação da dose entre efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expressa como a relação LD50/ED50, e geralmente um índice terapêutico maior é mais eficaz. Enquanto os agentes que exibem efeitos colaterais

tóxicos puderem ser usados, deve-se tomar cuidado para projetar um sistema de liberação que direcione tais agentes para o local do tecido afetado a fim de minimizar danos potenciais às células não afetadas e, reduzir desse modo os efeitos colaterais.

v) *Neuroproteção*

Os seguintes são ilustrativos do tipo de ensaios biológicos que podem ser realizados para avaliar se um agente inibitório tem um efeito protetor contra prejuízo ou doença neuronal.

a. *Mudanças morfológicas*

A apoptose em muitos tipos de célula é correlacionada com as aparências morfológicas alteradas. Os exemplos de tais alterações incluem, mas não são limitadas a, embolamento da membrana plasmática, mudança da forma da célula, perda de propriedades da adesão do substrato. Tais mudanças são prontamente detectáveis com um fotomicroscópio. As células que sofrem a apoptose podem também ser detectadas pela fragmentação e pela desintegração dos cromossomos. Estas mudanças podem ser detectadas usando a fotomicroscopia e/ou DNA ou tinturas específicas de cromatina.

b. *Permeabilidade da Membrana Alterada*

Frequentemente as membranas das células que sofrem a apoptose se tornam cada vez mais permeáveis. Esta mudança nas propriedades da membrana pode prontamente ser detectada usando tinturas vitais (por exemplo, iodeto do propídio e azul tripano). As tinturas podem ser usadas para detectar a presença de células necróticas. Por exemplo, determinados métodos utilizam um kit de citotoxicidade #2 verde-fluorescente da LIVE/DEAD™, disponível das Molecular Probes. A tintura reage especificamente com os grupos celulares de amina. Em células necróticas, todo o conteúdo de amina livre está disponível para reagir com a tintura, assim tendo por resultado a mancha fluorescente intensa. Ao contrário, somente as aminas da célula-superfície de células viáveis estão disponíveis para reagir com a tintura. Daqui, a

intensidade da fluorescência para células viáveis é reduzida significativamente em relação às células necróticas (veja, por exemplo, Haugland, 1996 Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6 ed., Molecular Probes, OU).

5 *c. Desfunção do Potencial da Membrana Mitochondrial*

As mitocôndrias fornecem o regulamento bioquímico direto e indireto de processos celulares diversos como a fonte de energia principal nas células de organismos mais elevados. Estes processos incluem a atividade da cadeia de transporte do elétron, que conduz a fosforilação oxidativa para produzir a energia metabólica sob a forma da adenosina trifosfato (isto é, ATP). A atividade mitocondrial alterada ou defeituosa pode conduzir ao colapso mitocondrial chamado "transição de permeabilidade" ou transição de permeabilidade mitocondrial. O funcionamento mitocondrial adequado exige a manutenção do potencial da membrana estabelecido através da membrana. A dissipação do potencial da membrana impede a síntese da ATP e assim detém ou restringe a produção de uma fonte de energia bioquímica vital.

20 Conseqüentemente, uma variedade de ensaios projetados para avaliar a toxicidade e a morte celular envolve o monitoramento do efeito de um agente de teste nos potenciais da membrana mitocondrial ou na transição de permeabilidade mitocondrial. Uma abordagem é utilizar indicadores fluorescentes (veja, por exemplo, Haugland, 1996 Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6th ed., Molecular Probes, OR, pp. 266-274 and 589- 594). Várias sondas não-fluorescentes podem também ser utilizadas (veja, por exemplo, Kamo et al. (1979) J. Membrane Biol. 49:105). Os potenciais da membrana mitocondrial podem também ser determinados indiretamente a partir da permeabilidade da membrana mitocondrial (veja, por exemplo, Quinn (1976) The Molecular Biology of Cell Membranes, University Park Press, Baltimore, Md., pp. 200-217). Orientação adicional sobre métodos para conduzir tais ensaios é fornecida na publicação de PCT WO 00/19200 para Dykens et al.

d. Ativação da Caspase

Apoptose é o processo de morte celular programada e envolve a ativação de um programa genético quando as células não forem mais necessárias ou se tornarem seriamente danificadas. A apoptose envolve uma cascata de eventos bioquímicos e está sob o regulamento de um número de genes diferentes. Um grupo de genes atua como efetores da apoptose e é referido como a família de gene da enzima conversora da interleucina 1 β (ICE). Estes genes codificam uma família de proteases de cisteína cuja atividade é aumentada na apoptose. A família ICE de proteases é referida genericamente como enzimas de caspase. O "C" no nome reflete o fato de que as enzimas são proteases do cisteína, enquanto "Caspase" se refere a habilidade destas enzimas de clivarem-se após resíduos de ácido aspártico.

Conseqüentemente, alguns ensaios para a apoptose são baseados na observação de que as caspases são induzidas durante a apoptose. A indução destas enzimas pode ser detectada monitorando a clivagem dos substratos especificamente reconhecidos para estas enzimas. Um número de substratos de proteínas sintéticas e de ocorrência natural é conhecido (veja, por exemplo, Ellerby et al. (1997) J. Neurosci. 17:6165; Kluck, et al. (1997) Science 275:1 132; Nicholson et al. (1995) Nature 376:37; e Rosen e Casciola-Rosen (1997) J. Cell Biochem. 64:50). Os métodos para preparar um número de substratos diferentes que podem ser utilizados nestes ensaios são descritos na Pat U.S. nº. 5.976.822. Esta patente também descreve os ensaios que podem ser realizados usando as células inteiras que são corrigíveis para certos dispositivos microfluídicos descritos aqui. Outros métodos que usam técnicas FRET são discutidos em Mahajan, et al. (1999) Chem. Biol. 6:401 - 9; e Xu, et al. (1998) Nucl. Acids. Res. 26:2034 - 5.

e. Liberação do citocromo C

Em células saudáveis, a membrana mitocondrial interna é impermeável para as macromoléculas. Assim, um indicador da

apoptose celular é a liberação ou o escapamento do citocromo C das mitocôndria. A detecção do citocromo C pode ser executada usando métodos espectroscópicos por causa das propriedades de absorção inerentes da proteína. Assim, uma
5 opção de detecção com os dispositivos atuais é colocar as células dentro de um espaço de retenção e monitorar a absorvência em um comprimento de onda de absorção característico para o citocromo C. Alternativamente, a proteína pode ser detectada usando métodos imunológicos
10 padrão (por exemplo, ensaios ELISA) com um anticorpo que se liga especificamente ao citocromo C (veja, por exemplo, Liu et al. (1996) Cell 86:147).

f. Ensaios para a Lise Celular

O estágio final de morte celular é tipicamente a lise
15 celular. Quando as células morrem liberam tipicamente uma mistura de produtos químicos, incluindo nucleotídeos, e uma variedade de outras substâncias (por exemplo, proteínas e hidratos de carbono) em seus arredores. Algumas das substâncias liberadas incluem a ADP e a ATP, assim como a
20 enzima adenilate ciclase, que catalisa a conversão da ADP para ATP na presença do excesso de ADP. Assim, determinados ensaios envolvem o fornecimento de ADP suficiente no meio de ensaio para conduzir o equilíbrio para a geração de ATP que pode subsequente ser detectada através de um número de
25 meios diferentes. Uma abordagem é utilizar um sistema de luciferina/luciferase que seja conhecido àqueles versados na técnica no qual a enzima luciferase utiliza a ATP e a luciferina do substrato para gerar um sinal fotometricamente detectável. Detalhes adicionais a respeito de determinados
30 ensaios de lise celular que podem ser executados são descritos na publicação PCT WO 00/70082.

g. Sistemas de modelo isquêmicos

Métodos para analisar se um composto pode conferir efeitos neurológicos protetores contra a isquemia e o derrame
35 são discutido por Aarts, et al. (Science 298:846-850, 2002). Geralmente, este ensaio envolve sujeitar ratos a uma oclusão

da artéria cerebral média (MCAO) por um período de tempo relativamente curto (por exemplo, aproximadamente 90 minutos). A MCAO pode ser induzida usando vários métodos, incluindo um método de sutura intraluminal (veja, por exemplo, Longa, E. Z. et al. (1989) *Stroke* 20:84; e Belayev, L., et al. (1996) *Stroke* 27:1616). Uma composição contendo o inibidor putativo é introduzida no rato usando métodos convencionais (por exemplo, através de injeção intravenosa). Para avaliar o efeito profilático das composições, a composição é administrada antes da execução da MCAO. Se o composto deve ser avaliado para que sua habilidade para mitigar um evento isquêmico que já ocorreu, a composição com o composto é introduzida depois que a MCAO tiver sido iniciada. A extensão do enfarte cerebral é avaliada então usando várias medidas da função neurológica. Os exemplos de tais medidas incluem o teste de reflexo postural (Bederson, J.B. et al. (1986) *Stroke* 17:472) e o teste de colocação do membro superior (De Ryck, M. et al. (1989) *Stroke* 20:1383). Os métodos são descritos também em Aarts et al. que avaliam os efeitos da excitotoxicidade induzida por NMDA usando ensaios *in vitro*.

h. Ensaio da citotoxicidade MTT

O ensaio do MTT é outro ensaio que tem sido amplamente utilizado para avaliar a citotoxicidade em células neuronais. A toxicidade celular pode ser avaliada usando o ensaio do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium brometo (MTT) (Trevigen, Gaithersburg, Md.) seguindo as recomendações do fabricante.

i. Medida da viabilidade da célula do azul Tripano

A viabilidade da célula pode ser medida usando o método da exclusão do azul tripano (Yao et al., *Brain Res.*, 889, 181-190 (2001)).

j. Determinação dos Níveis de ATP celular

Os níveis de ATP celular podem ser indicativos da viabilidade da célula. As concentrações da ATP celular podem ser medidos usando o ensaio de luminescência ATPLite-M®

(Packard BioScieces Co.). Por exemplo, neste ensaio, as células são cultivadas tipicamente na ViewPlate® preta de 96 poços e as concentrações de ATP são medidas em um contador TopCount NXT® (Packard BioScieces Co.) seguindo as
5 recomendações do fabricante.

vi) *Absorção gastrointestinal*

Os compostos ou drogas de acordo com a invenção podem ainda ser analisados, testados ou validados para que sua habilidade seja absorvida pelo aparelho digestivo e/ou pelo
10 intestino se assim desejado.

A permeabilidade e o transporte intestinal de um candidato da droga podem ser estimados usando uma variedade de modelos *in vitro*, *in situ*, assim como *in vivo* (Balimane et al. (2000) J Pharmacol Toxicol Methods 44:385-401); Hidalgo
15 I. (2001) Curr Top Med Chem 1: 385-401, Hillgreen K, Kato A e Borchardt R. (1995) 15:83-109).

Por exemplo, o ensaio e sistemas baseados em células de permeabilidade da membrana artificial paralela (PAMPA) tais como Caco-2 e as células normais de rim de cão Mardin-Darby
20 (MDCK) são os modelos *in vitro* mais freqüentemente usados. O modelo PAMPA consiste em um material de filtro hidrofóbico revestido com uma mistura da lecitina/fosfolipídeos dissolvidos em um solvente orgânico inerte que cria uma barreira de membrana do lipídeo artificial que imita o
25 epitélio intestinal. As células Caco-2, um adenocarcinoma do cólon humano, sofrem diferenciação enterocítica espontânea na cultura e transformam-se em células polarizadas com as junções apertadas bem estabelecidas, assemelhando-se ao epitélio intestinal nos seres humanos. O modelo de célula
30 Caco-2 tem sido o modelo à base de célula mais popular e mais extensivamente caracterizado no exame da permeabilidade das drogas em ambas as indústrias farmacêuticas e academia. Alternativamente, as células MDCK que também desenvolvem junções apertadas e formam monocamadas de células polarizadas
35 são usadas.

Um estudo *in situ* tal como uma perfusão intestinal poderia também ser executado para avaliar a absorção da droga. Os segmentos intestinais isolados compreendem as células absorventes e as camadas do músculo subjacente. Como
5 é comumente usada, esta técnica permite somente a amostragem do lado mucosal; o desaparecimento da droga é suposto para ser igual à absorção da droga. Tipicamente, um estudo de absorção animal inteiro (estudo de farmacocinética) será executado paralelamente aos estudos *in vitro* e/ou *in situ*
10 para avaliar a permeabilidade intestinal. Geralmente, acredita-se que a absorção da droga nos animais é um bom indicador da absorção nos seres humanos.

vii) Toxicidade gastrointestinal

Os compostos ou as drogas de acordo com a invenção podem
15 ainda ser analisados, testados ou validados para a toxicidade gastrointestinal (GI). A toxicidade gastrointestinal de um composto *in vivo* pode ser confiantemente estabelecida com a execução de uma bateria de avaliações toxicológicas gerais padrão. Geralmente, as directrizes de teste reguladoras da
20 EU, OECD, ICH, FDA e JMOHW são usadas como material de referência para a preparação de protocolos do estudo para tais avaliações. Na América do Norte, as avaliações toxicológicas serão realizadas geralmente em conformidade com o United States Food and Drug Administration Title 21 Code of
25 Federal Regulation Part 58, Good Laboratory Practice for Non-clinical studies emitida em 22 de dezembro de 1978, registro federal mais emendas subsequentes.

Dentro do contexto de uma avaliação não-clínica da toxicidade de um composto particular, a toxicidade de GI pode
30 ser especificamente avaliada com o monitoramento do ganho de peso corporal, exame bruto dos materiais emitidos pelo sujeito de teste (especificamente vômitos e fezes) e o monitoramento do consumo do alimento/água (apetite). Além disso, no término de uma avaliação toxicológica não-clínica,
35 a retenção e o processamento de tecidos do trato GI dos sujeitos de teste para o estágio de lâmina, seguido pelo

exame histopatológico dos tecidos por um patologista treinado, é uma ferramenta útil, complementar às observações "em vida" mencionadas acima.

viii) *Brutozamento da barreira do cérebro-sangue (BBB)*

5 A barreira cérebro-sangue (BBB) é um sistema de barreira muito especializado de células endoteliais que separam o sangue dos neurônios subjacentes, fornecendo a proteção aos neurônios e preservando a homeostase do cérebro. O endotélio do cérebro tem um arranjo complexo de junções apertadas entre
10 as células que restringem a passagem das moléculas. Tipicamente a BBB é permeável às moléculas pequenas e lipofílicas, mas as moléculas maiores não são transportadas geralmente para o outro lado a menos que haja um sistema de transporte ativo disponível. Assim este é um dos obstáculos
15 para a liberaração da droga. Um problema adicional é o sistema de efluência da droga (P-glicoproteína) muito efetivo, que bombeiam a droga para trás das células.

Os compostos de acordo com a invenção podem ainda ser analisados, testados ou validados para que sua habilidade de
20 brutozar a BBB é como desejada. Muitos métodos *in vitro*, *in vivo* e *in-silico* podem ser empregados durante o desenvolvimento da droga para imitar a BBB (Lohmann et al. (2002) Predicting blood-brain barrier permeability of drugs: evaluation of different *in vitro* assays. J Drug Target
25 10:263-276; Nicolazzo et al. (2006) Methods to assess drug permeability across the blood-brain barrier. J Pharm Pharmacol 58:281 -293). Os modelos *in vitro* incluem a cultura de células endoteliais primárias e linha celulares imortalizadas tais como Caco-2, BMEC, MDCK. Estas células são
30 úteis como um método de triagem e podem apropriadamente classificar compostos em ordem da permeabilidade de BBB. Os modelos *in vivo* tais como a injeção ou a perfusão única da artéria carotídea interna, injeção intravenosa de bolus, índice de efluência do cérebro e microdiálise intracerebral
35 fornecem informações mais exatas a respeito da absorção do cérebro, e estes podem ser complementados com novas técnicas

de imagem (tais como a imagem de ressonância magnética e a tomografia de emissão de positron), embora tais métodos não sejam adequados para a avaliação da permeabilidade da produção elevada.

5 *ix) Nível de CSF e Cerebrais*

Os níveis cerebrais e/ou do líquido cerebrospinal (CSF) dos compostos ou drogas de acordo com a invenção podem ser avaliados, medidos ou estimados usando vários métodos de modelo, e ensaios (veja Potchoiba MJ, e Nocerini, MR (2004) DMD 32:1 190-1 198; Orlowska-Madjack M. (2004) Acta Neurobiol Exp 64: 177-188; e Hocht, C, Opezza, JA e Taira, CA (2004) Curr Drug Discov Technol 1:269-85).

Uma das técnicas mais comuns é provavelmente uma amostragem do cérebro depois de um estudo de absorção animal inteiro (farmacocinética). Por exemplo, os perfis farmacocinéticos (PK) do composto da invenção poderiam ser investigados usando estudos não-clínicos típicos de PK em camundongos. Brevemente, em diferentes pontos de tempo seguintes às administrações de compostos intravenosas, subcutâneas e orais, amostras do cérebro, plasma e CSF são coletadas. As amostras do cérebro, CSF e do plasma são analisadas então por LC/MS para determinar os perfis de concentração-tempo do composto.

As alternativas tais como a diálise do cérebro ou a distribuição de um composto radiorotulado com ou sem a autoradioluminografia poderiam também ser usados. Um exemplo típico é um estudo da distribuição do tecido para avaliar a eliminação do curso de tempo da radioatividade dos tecidos seguinte a administração de uma quantidade conhecida do composto radiorotulado, a porcentagem da dose original transportada no cérebro ou o CSF pode ser determinado. Além disso, a autoradioluminografia das crioseções contendo tecidos de cérebro com uma escala larga de concentrações de radioatividade pode prontamente ser determinada para determinar níveis cerebrais de uma droga.

Alternativamente, a microdiálise oferece uma maneira de remover as drogas do cérebro. O princípio da microdiálise é baseado na difusão das moléculas através dos poros de pequeno diâmetro de uma tubulação de membrana semi permeável conectada a uma sonda que é implantada em uma área definida do cérebro. A sonda é conectada a uma bomba da perfusão e perfusada com um líquido, que se equilibra com o líquido fora do tubo pela difusão em ambos os sentidos. Uma análise quantitativa da droga nas frações coletadas de microdialisatos reflete sua concentração no líquido.

Aqueles versados na técnica reconhecerão, ou são capazes de averiguar usando não mais do que a experimentação rotineira, equivalentes numerosos aos procedimentos específicos, modalidades, reivindicações, e exemplos descritos aqui. Tais equivalentes são considerados para estarem dentro do escopo desta invenção e cobertos pelas reivindicações anexadas a essa. Os conteúdos de todas as referências, patentes depositadas e solicitações de patente publicadas mencionadas surante este pedido são aqui incorporadas por referência. A invenção á ainda ilustrada pelos seguintes exemplos, que não devem ser entendidos como limitantes.

EXEMPLOS

Os exemplos determinados aqui abaixo fornecem sínteses exemplares de determinados compostos representativos da invenção. Também são fornecidos os métodos exemplares para analisar os compostos da invenção para a estabilidade *in vitro*, metabolismo dos microssomos e a biodisponibilidade do camundongo.

A menos que de outra maneira indicado, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições da reação, concentrações, propriedades, e assim por diante usados na especificação e nas reivindicações devem ser compreendidos como sendo modificados em todos os exemplos pelo termo "cerca". De qualquer modo, cada parâmetro numérico deve pelo menos ser interpretado à luz do número de dígitos

significativos relatados e aplicando técnicas de arredondamento ordinárias. Dessa forma, a menos que indicado de outra forma, os parâmetros numéricos determinados na presente especificação e as reivindicações anexas são as

5 aproximações que podem variar dependendo das propriedades que devem ser obtidas. Apesar das escalas e parâmetros numéricos que determinam o amplo escopo das modalidades sejam aproximações, os valores numéricos determinados nos exemplos específicos são relatados tão precisamente quanto possível.

10 Qualquer valor numérico, entretanto, contém inerentemente determinados erros resultando das variações nas experiências, medidas de teste, análises estatísticas e semelhantes.

A presente invenção também se refere aos novos compostos e à síntese deles. Os seguintes exemplos detalhados descrevem

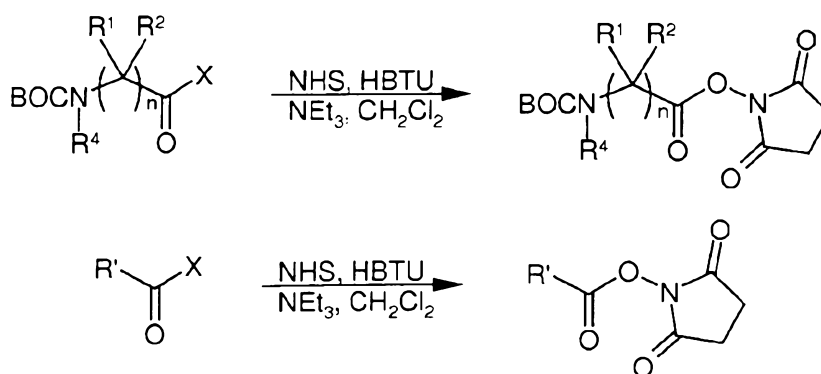
15 como preparar os vários compostos e/ou executar os vários processos da invenção e devem ser interpretados como meramente ilustrativos, e não limitantes da descrição precedente de maneira nenhuma. Aqueles versados na técnica reconhecerão prontamente as variações apropriadas dos

20 procedimentos a respeito dos reagentes e a respeito das condições e das técnicas da reação. Em alguns casos, os compostos podem estar disponíveis comercialmente.

Exemplo 1-A: Síntese Química das Pró-drogas de aminoácido

25 Consequentemente, os seguintes exemplos são apresentados para ilustrar como algumas pró-drogas de aminoácido de acordo com os compostos da invenção podem ser preparados.

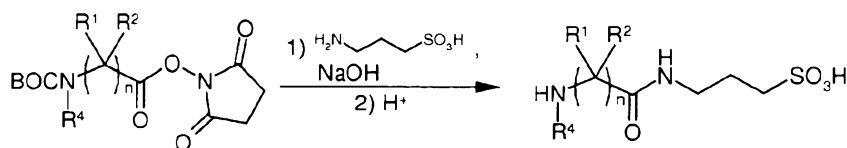
Preparação do éster de N-hidróxisuccinimida



A uma solução agitada de um aminoácido N-Boc-prottegido ou de um ácido carboxílico (10 mmol) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi adicionado HBTU (N,N,N',N'-Tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)urônio hexafluorofosfato, 4,17g, 11 mmol) seguido pela
 5 adição de trietilamina (1,53mL, 11mmol) e de N-hidroxisuccinimida (NHS, 1,26g, 11 mmol). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente por 4 h, e diluída então com o HCl (1N) e EtOAc (acetato de etil). A camada orgânica foi isolada, seca sobre Na_2SO_4 , e concentrada. O material
 10 residual purificado pela cromatografia instantânea no gel de sílica usando hexanos-EtOAc como eluente para proporcionar o éster correspondente de N-hidroxisuccinimida em bom rendimento (aproximadamente 70 a 88%).

Procedimentos gerais para a preparação de pró-drogas do
 15 ácido 3-amino-1-propanosulfônico do aminoácido (procedimentos A a D):

Os procedimentos A a D foram usados em combinações diferentes, para produzir compostos exemplares da invenção. Os resultados para a preparação dos compostos A a Y que usam
 20 estes procedimentos são resumidos na Tabela 2 abaixo.



Uma solução do éster de N-hidroxisuccinimida de um aminoácido de N-Boc-prottegido ou de um ácido carboxílico (48 mmol, 1,2 eq) no acetonitrilo ou acetona (50 mL) foi
 25 adicionada lentamente a uma solução de 3APS, ácido 3-amino-1-propanosulfônico, 40 mmol, 1 eq em NaOH de 2 N (hidróxido de sódio, 23 mL, 1,2 eq). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi evaporada a seco. O material residual foi agitado com Et_2O (éter
 30 dietil, 150 mL) no refluxo por 1 h. Depois que a mistura foi refrigerada à temperatura ambiente, o material sólido foi filtrado e seco a vácuo, e ainda purificado de acordo com um dos seguintes procedimentos do processamento:

(i) O material sólido foi dissolvido em água (25 mL). A solução foi passada através de uma coluna da troca iônica Dowex™ Marathon™ C (fortemente ácida, 110g (5 eq), pre-lavado). As frações ácidas fortes foram combinadas e tratadas com concentrado HCl (10 mL). A mistura foi agitada a 50°C por 30 minutos, e então concentrada a seco. O material residual foi co-evaporado com EtOH (etanol) para remover completamente a água. O EtOH (100 mL) foi adicionado ao resíduo. A mistura foi agitada no refluxo por 1h, e refrigerada então à temperatura ambiente. O material sólido foi coletado pela filtração. O material sólido foi dissolvido em água (10 mL). A solução foi adicionada gota a gota ao EtOH (100 mL). O produto cristalizou lentamente. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. O material sólido foi coletado pela filtração e foi seco em um forno de vácuo (60°C).

(ii) O material sólido foi dissolvido em água (25 mL). A solução foi passada através de uma coluna de troca iônica Dowex™ Marathon™ C (fortemente ácida, 110 g (5 eq), pré-lavada). As frações ácidas fortes foram combinadas e evaporaram sob pressão reduzida. O resíduo purificado usando a cromatografia instantânea de fase reversa (Biotage™ SP-1, Coluna C18). Para o composto contendo éster, o produto final foi obtido após a remoção do solvente das frações correspondentes; se não vá a (iii).

(iii) O material residual da etapa (ii) acima foi agitado com 4N de HCl (3 mL) a 50°C por 1h. Um precipitado sólido branco apareceu. Depois que a mistura foi refrigerada à temperatura ambiente, o material sólido foi coletado pela filtração, lavado, e seco a vácuo, para fornecer o produto final.

Procedimento B:

A uma solução agitada de um éster de N-hidroxisuccinimida (3 mmol) em uma mistura de H₂O/tetrahidrofurano/CH₃CN (10/10/10 mL) foi adicionada uma solução de 3APS (como sal de sódio) (3,3 mmol) em água (5 mL)

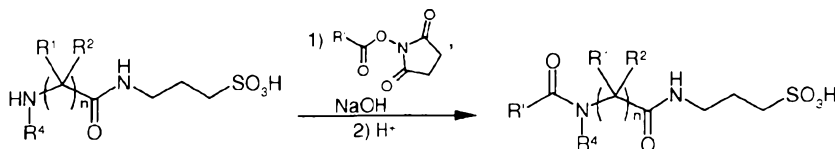
seguida por uma adição de solução de 1 M de carbonato de potássio (3 mL). A mistura da reação foi agitada por 2h, seguida pela adição de EtOAc. A camada aquosa foi isolada e concentrada a um resíduo. O material residual purificado pela
 5 coluna de gel de sílica usando CH_2Cl_2 -MeOH (80-20) como eluente para dar o produto correspondente de N-Boc-protetido. O produto N-Boc-protetido purificado foi dissolvido no diclorometano (CH_2Cl_2 , 10 mL) seguido pela adição de TFA (ácido trifluoroacético, 5 mL). A mistura da reação foi
 10 agitada por 2h, e concentrada então sob pressão reduzida. O material sólido residual foi suspenso em uma quantidade mínima de etanol e a mistura foi agitada por 1h sob refluxo. A mistura foi refrigerada à temperatura ambiente. O material sólido foi coletado pela filtragem, lavado com etanol, e seco
 15 a vácuo elevado para produzir o composto final.

Procedimento G:

Ao produto purificado contendo o grupo de proteção benzil éter do procedimento A ou B (3,5 mmol) em 2N HCl (500 mL) e MeOH (500 mL) foi adicionado 10% de Pd/C (2,15 g). A
 20 mistura foi agitada sob o hidrogênio (1 atm) durante a noite. A suspensão foi filtrada (Celite™). O bolo do filtro foi lavado com água (2 X 25 mL). O filtrado e a lavagem foram combinados e evaporaram sob pressão reduzida. O material residual purificado em HPLC de fase reversa (coluna C18, 0-
 25 15% acetonitrila/água). As frações que contêm o composto desejado foram combinadas e liofilizadas, para resultar no produto final.

Procedimento D:

Este procedimento é usado para produzir pró-drogas de
 30 Fórmulas I a VI que tem mais de um aminoácido acoplado ao 3APS. A etapa (i) ou (ii) é repetida como necessário para obter o composto desejado.



(i) O produto dos procedimentos A, B, ou C é reagido ainda com outro éster de N-hidroxisuccinimida depois do procedimento A(i).

5 (ii) O produto dos procedimentos A, B, ou C foi reagido ainda com outro éster de N-hidroxisuccinimida depois do procedimento B.

Tabela 5. Síntese e caracterização das pró-drogas de aminoácido exemplares de acordo com a invenção

ID	Procedimento Sintético	NMR (ppm; ¹ H 500 MHz; ¹³ C 125 MHz) MS (ionização de eletrospray)
A1	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.55-1.61 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.197.27 (m, 3H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 23.76, 37.02, 38.21, 48.36, 54.79, 128.19, 129.33, 129.42, 134.01, 168.94; m/z 285 (M-1).
A2	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 0.87-0.90 (m, 6H), 1.83 (qt, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.79 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.60 (d, J = 6.3 Hz, 2H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 17.20, 17.77, 24.11, 30.00, 38.29, 48.63, 58.96, 169.35; m/z 237 (M-1).
A3	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.82 (qt, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 3H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.22-3.33 (m, 4H), 4.21 (t, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 23.95, 24.07, 29.85, 38.49, 46.57, 48.53, 60.00, 169.64; m/z 235 (M-1).
A4	A(ii)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.30 (qt, J = 8.1 Hz, 2H), 1.57 (qt, J = 7.8 Hz, 2H), 1.75-1.85 (m, 4H), 2.77-2.80 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.17 (qt, J = 6.7 Hz, 1H), 3.31 (qt, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.6 Hz, 1H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 21.47, 24.12, 30.49, 38.30, 39.18, 48.63, 53.28, 169.66; m/z 266 (M-1).
A5	B	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 0.81 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.84 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.82 (t, J = 7.3 Hz, 1H); ¹³ C NMR (DMSO-d ₆) δ 21.48, 21.78, 24.17, 38.42, 40.08, 48.66, 52.35, 170.53; m/z 251 (M-1).
A6	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.84 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 14.18, 24.07, 28.44, 30.09, 38.41, 48.61, 52.66, 169.46; m/z 269 (M-1).

A7	B and C	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.81 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 1H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 24.10, 38.39, 48.55, 54.85, 60.44, 167.97; m/z 225 (M-1).
A8	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 3.90 (q, 1H, J = 7 Hz), 3.23 (t, 2H, J = 7 Hz), 2.78 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.38 (d, 3H, J = 7 Hz); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 170.90, 49.30, 48.55, 38.28, 24.10, 16.65; m/z 209 (M-1).
A9	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 3.90 (q, 1H, J = 7 Hz), 3.23 (t, 2H, J = 7 Hz), 2.78 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.38 (d, 3H, J = 7 Hz); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 170.90, 49.30, 48.55, 38.28, 24.10, 16.65; m/z 209 (M-1).
A10	B	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.82 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.67 (s, 2H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 24.13, 38.26, 40.57, 48.55, 167.08; m/z 195 (M-1).
A11	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 0.80 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.12 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 2.79 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.68 (d, 1H, J = 5.9 Hz); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 10.59, 14.22, 24.11, 24.37, 36.38, 38.29, 48.64, 58.00, 169.35; m/z 251 (M-1).
A12	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.84 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.6 Hz, 1H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 14.18, 24.06, 28.42, 30.07, 38.41, 48.60, 52.66, 169.42; m/z 269 (M-1).
A13	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.70 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 4.06 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 23.94, 26.27, 38.36, 48.43, 52.59, 118.40, 126.36, 134.60, 167.96; m/z 275 (M-1).
A14	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.46 (s, 6H), 1.83 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 23.44, 24.08, 38.54, 48.61, 57.21, 173.20; m/z 223 (M-1).
A15	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.74 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 7.38 (m, 5H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 24.00, 38.35, 48.38, 56.84, 128.05, 129.87, 130.52, 132.46, 168.90; m/z 271 (M-1).
A16	A(i)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 1.49 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 7.05 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.14 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.47 (m, 1H); ¹³ C NMR (D ₂ O) δ 23.60, 27.14, 38.32, 48.16, 54.12, 106.83, 112.32, 118.23, 119.70, 122.35, 125.18, 126.63, 136.37, 139.57; m/z 324 (M-1).

A17	A(iii) and then C	^1H NMR (D_2O) δ 1.66 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.95 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) δ 23.91, 36.29, 38.25, 48.42, 54.95, 116.07, 125.88, 130.91, 155.29, 169.56; m/z 301 (M-1).
A18	B	^1H NMR (D_2O) δ 1.77 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.19 (, m2H), 3.75 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.42 & 4.65 (AB, $J = 12.2$ Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 5H); ^{13}C NMR (D_2O) δ 24.10, 38.43, 53.23, 67.39, 73.28, 128.63, 128.67, 128.96, 136.86, 167.55; m/z 315 (M-1).
A19	A(ii)	^1H NMR (D_2O) δ 7.3 - 7.2 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.21 (qn, $J = 7$ Hz, 1H), 3.08 (qn, $J = 7$ Hz, 1H), 2.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.05 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.78 (m, 2H); m/z 357 (M-1).
A20	B	^1H NMR (D_2O) δ 1.78-1.85 (m, 4H), 2.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (D_2O) δ 23.21, 24.16, 32.70, 38.16, 38.98, 48.65, 175.06; m/z 223 (M-1).
A22		^1H NMR (D_2O) δ 1.84 (qn, 2H, $J = 7$ Hz), 2.78 (dd, 2H, $J = 8.0, 6$ Hz), 2.85 (ABX, 2H, $J = 5.5, 7.3, 16.8$ Hz), 3.24 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H, $J = 5.5, 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) δ 24.05, 35.42, 38.46, 48.53, 50.04, 169, 171.
A28		^1H NMR (D_2O) δ 0.8 - 0.9 (m, 12H), 1.81 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.20 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz), 3.87 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) δ 16.93, 17.82, 18.36, 24.21, 29.77, 30.27, 38.08, 48.72, 58.42, 60.66, 169.45, 173.07

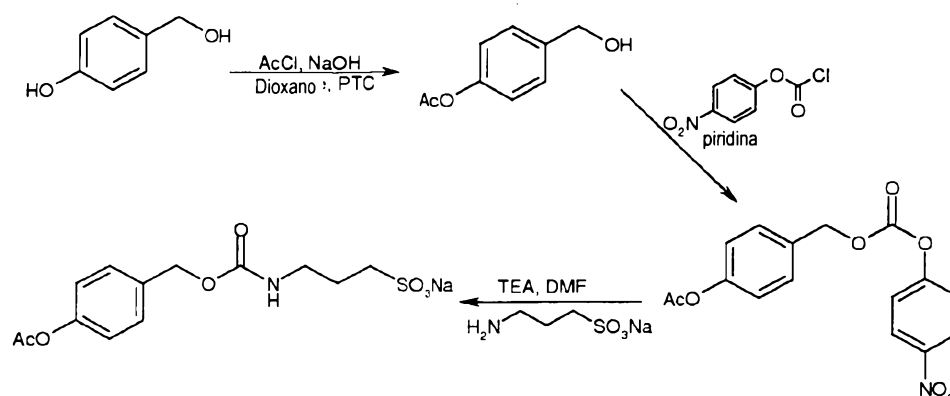
Exemplo 1-B: Síntese química de Pró-drogas de carbamato

Consequentemente, os seguintes exemplos são apresentados para ilustrar como algumas pró-drogas de carbamato de acordo com os compostos da invenção podem ser preparadas.

Procedimentos sintéticos gerais

Procedimento A:

Preparação do sal de sódio do Composto C1 (sal de sódio do ácido 3(p-acetiloxibenziloxicarbonil)amino-1-propanosulfônico)



Etapa 1: O cloreto de acetil (3,0 mL, 42 mmol, 1 eq.) foi adicionado a uma mistura de 4-hidroxibenzilálcool (5,3 g, 42 mmol), hidróxido de sódio (1,7 g, 42 mmol, 1 eq.) e sulfato de hidrogênio de tetrabutilamônia (7 g, 0,5 eq.) em dioxano (100 mL). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em água e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 vezes). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos e concentrados para produzir o óleo incolor. Purificação (cromatografia instantânea; hexano/EtOAc, modo de gradiente) fornecida o monoacetato correspondente (2,2 g, 32%).

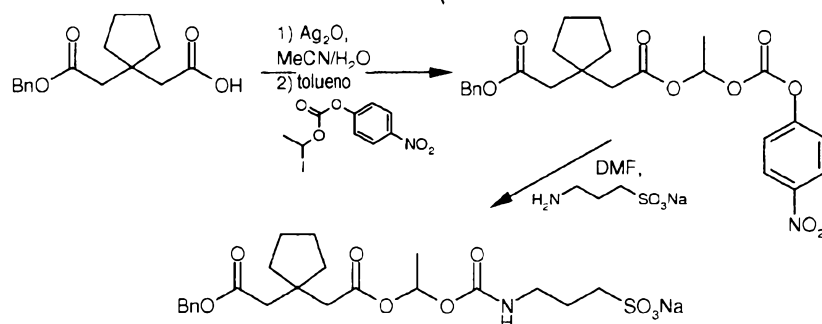
Etapa 2: A piridina anídrica (1,1 mL, 13 mmol, 1 eq.) foi adicionada gota a gota a uma mistura agitada de p-nitrofenil cloroformato (4,0 g, 20 mmol, 1,5 eq.) e de monoacetato (da etapa 1: 2,2 g, 13 mmol) no tetrahidrofurano seco (THF, 25 mL). Um precipitado branco foi formado. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. O material sólido foi removido pela filtração, e lavado com THF. O filtrado e a lavagem foram combinados; e o solvente foi removido a vácuo. O material residual foi purificado pela cromatografia instantânea (hexanos/EtOAc, 80/20) para produzir o carbonato correspondente (2,8 g, 62%).

Etapa 3: O carbonato preparado na etapa 2 (2,2g, 6,7 mmol, 2 eq) foi adicionado a uma mistura de sal sódico de ácido 3-amino-1-propanosulfônico (538 mg, 3,32 mmol) e a

trietilamina (0,90 ml, 6,7 mmol, 2 eq) em N,N-dimetilformamida (DMF, 10 mL) seca. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação. O resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A fase aquosa foi lavada duas vezes com EtOAc, e então liofilizada. A purificação de HPLC (acetonitrila/água, 20/80 a 90/10) do resíduo liofilizado forneceu o composto de título (396 mg, 33%): ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ ppm 1.83-1.89 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,19-3,21 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

Procedimento B:

Preparação do composto C6 de sal de sódio de ácido (4-aza-7-metil-15-fenil-11,11-tetrametileno-6,8,14-trioxa-5,9,13-trioxo-1-pentadecanesulfônico).



Etapa 1: éster de monobenzil de ácido 3,3-tetrametileneglutárico (4,26 g; 15,4 mmol, preparado aquecendo durante a noite o anidrido cíclico e o álcool benzil no dioxano a 80°C na presença da trietilamina) e do óxido da prata (2,13 g; 9,22 mmol) foi adicionado a uma mistura de acetonitrila (40 mL) e de água (20 mL). A mistura foi aquecida a 70°C por 3h, e então refrigerada à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite™. O filtrado foi evaporado para fornecer o carboxilato de prata bruto (2,19 g, 37%) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa 2: Uma mistura do carboxilato de prata (2,19 g, 5,71 mmol; da Etapa 1) e do reagente de carbamatação (1,00 g;

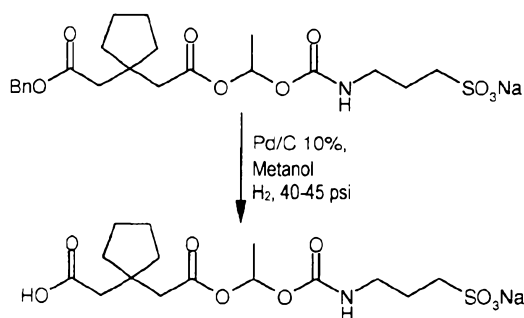
2,95 mmol; para preparação, veja no **Procedimento E**), em tolueno seco (100 ml) foi aquecida à 50°C durante a noite. A mistura foi filtrada através de uma almofada Celite™ e o filtrado foi evaporado para fornecer um resíduo sólido, que
5 purificado pela cromatografia instantânea usando hexano/EtOAc (80/20), dando o produto intermediário desejado (0.915 g, 64%).

Etapa 3: A uma solução do produto intermediário da etapa 2 (0,915 g; 1,88 mmol) em DMF seco (5 mL) foi adicionado sal
10 de sódio de ácido 3-amino-1-propanosulfônico (300 mg; 1,85 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido pela evaporação. O material residual purificado por Prep-HPLC para fornecer, após a liofilização, o composto de título (632 mg, 66%): ¹H NMR
15 (CD₃OD, 500 MHz) δ 1,39 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,64-1,59 (m, 8H), 1,97-1,91 (m, 2H), 2,49 (qAB, J = 15,1 Hz, 2H), 2,57 (qAB, J = 15,1 Hz, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 6,74 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 5H).

20 Outros compostos preparados de acordo com este procedimento (**Procedimento B**) foram purificados pela precipitação usando metanol e éter (**protocolo (b)**), ou pelo HPLC preparativo usando acetonitrila/água (10/90 a 90/10) por mais de 40 minutos em 50 mL/min (**protocolo (a)**), ou pela
25 cromatografia instantânea de fase normal (**protocolo (c)**).

Procedimento C:

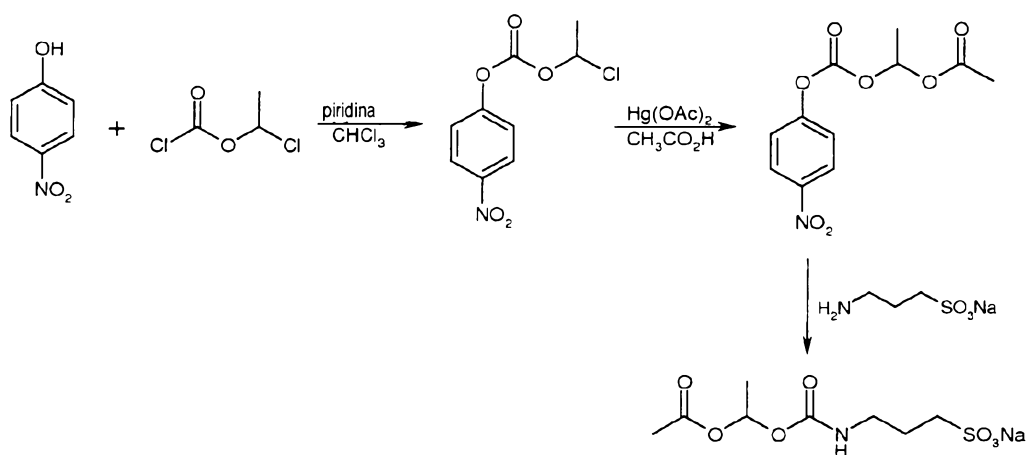
Preparação do sal de sódio do Composto C2 (sal de sódio do ácido 4-aza-12-carboxi-6,8-dioxa-5,9-dioxo-7-metil-11,11-tetrametileno-1-dodecanesulfônico)



O benziléster correspondente do composto de título (344 mg; 0,678 mmol) no metanol (5 mL) foi hidrogenolizado na presença de Pd/C 10% (100 mg) a 40-45 psi por 1h. A mistura
 5 foi filtrada (Celite™) e o filtrado foi evaporado a seco. O material residual foi dissolvido em água e a solução aquosa foi liofilizada, dando o composto de título (242 mg, 86%): ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 1,43 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,66- 1,63 (m, 8H), 1,98-1,92 (m, 2H), 2,49 (qAB, $J = 15,6$ Hz, 2H), 2,55 (qAB, $J = 15,1$ Hz, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 2H),
 10 6,77 (q, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J = 5,4$, N-H).

Procedimento D:

Preparação do sal de sódio do Composto C19 (sal de sódio do ácido 4-aza-7-metil-6,8-dioxa-5,9-dioxo-1-decanesulfônico)



15

Etapa 1: 1-Cloroetilcloroformato (7,8 mL, 72 mmol, 1 eq.) foi adicionado a uma solução gelada de p-nitrofenol (10 g, 72 mmol) em clorofórmio (100 mL), seguido pela adição gota a gota de piridina (8,8 mL, 108 mmol, 1,5 eq) durante 20 min.
 20 A mistura foi agitada dentro do banho gelado por 15 minutos,

e então a temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi lavada sequencialmente com água, 1 N de ácido clorídrico, água, 1 N de hidróxido de sódio, água, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , e concentrada para resultar no óleo amarelo que, sob a permanência, se cristalizou para produzir o carbonato de cloroetil correspondente (15,5 g, 88%).

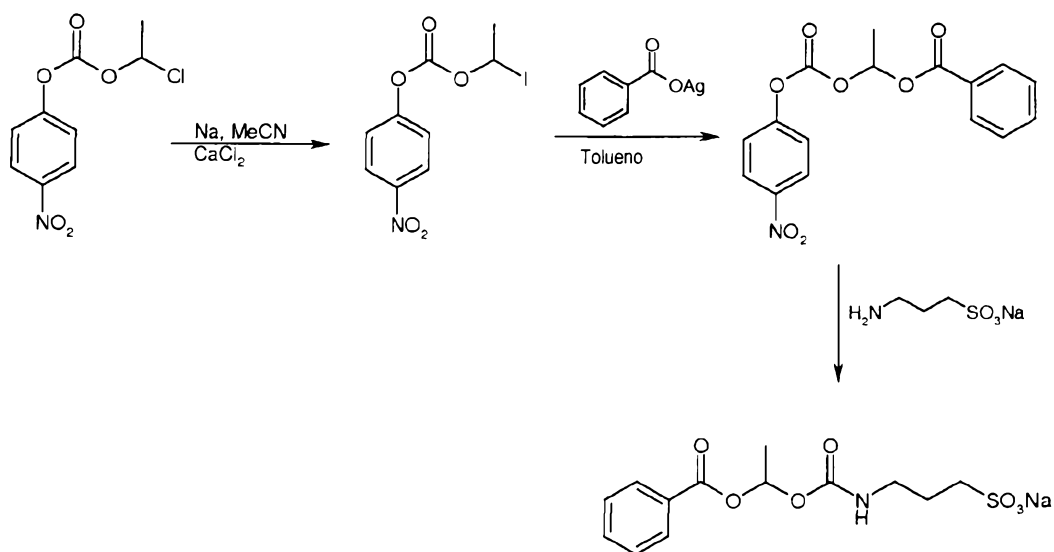
Etapa 2: A uma solução de carbonato de cloroetil obtida na etapa 1 (6,2 g, 25 mmol) no ácido acético (150 mL) foi adicionado acetato de mercúrio (9,6 g, 30 mmol, 1,2 eq.). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado. O material residual foi transferido no éter e lavado com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A camada de éter foi seca sobre MgSO_4 e concentrada para dar o óleo amarelo grosso. A purificação do óleo pela cromatografia instantânea (hexano/ EtOAc , 95/5) produziu o carbonato de acetiloxietil correspondente (6,3 g, 94%) como óleo incolor.

Etapa 3: O carbonato de acetiloxietil obtido de etapa 2 (1,2 g, 4.3 mmol, 1,1 eq) foi adicionado a uma solução de sal de sódio de ácido 3-amino-1-propanosulfônico (0,63 g, 3,9 mmol) em DMF (10 mL). A solução amarela foi agitada a temperatura ambiente durante a noite (a cor desapareceu neste momento). O solvente foi evaporado. O resíduo foi triturado diversas vezes com éter e transformado em um sólido. O material sólido foi coletado pela filtragem para resultar no composto de título (840 mg, 74%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1,42 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,80-2,83 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H), 6,73 (q, $J = 5,4$ Hz, 1 H).

Outros compostos preparados de acordo com este procedimento (**Procedimento D**) foi purificado ou pela extração de EtOAc /água seguida da liofilização da fase aquosa, ou purificação de HPLC de fase reversa usando a acetonitrila/água (10/90 a 90/10) em 40 minutos a 50 mL/min, ou trituração/precipitação com éter.

Procedimento E:

Preparação do sal de sódio do Composto C16 (sal de sódio de ácido 4-aza-7-metil-6,8-dioxa-5,9-dioxo-9-fenil-1-nonanesulfônico).



5 Etapa 1: O iodeto de sódio foi adicionado a uma mistura de carbonato de cloroetil (7,5 g, 31 mmol; para a preparação, veja o **Procedimento D**), e no cloreto de cálcio triturado (10 g, 92 mmol, 3 eq) em acetonitrila (100 mL). A mistura da reação foi agitada a 40°C por 4 dias, seguido pela filtragem

10 através de uma almofada de Celite™. O filtrado foi concentrado para resultar em um resíduo gomoso vermelho. A purificação pela cromatografia instantânea usando EtOAc/hexano em um modo de gradiente forneceu o carbonato de iodoetil correspondente (6 g, 59%) como óleo amarelo pálido.

15 Etapa 2: O benzoato de prata (5,5 g, 24 mmol, 2 eq) foi adicionado a uma solução do carbonato de iodoetil acima obtido (4 g, 12 mmol) no tolueno (50 mL). A mistura de reação foi agitada a 55°C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite™ e lavada com

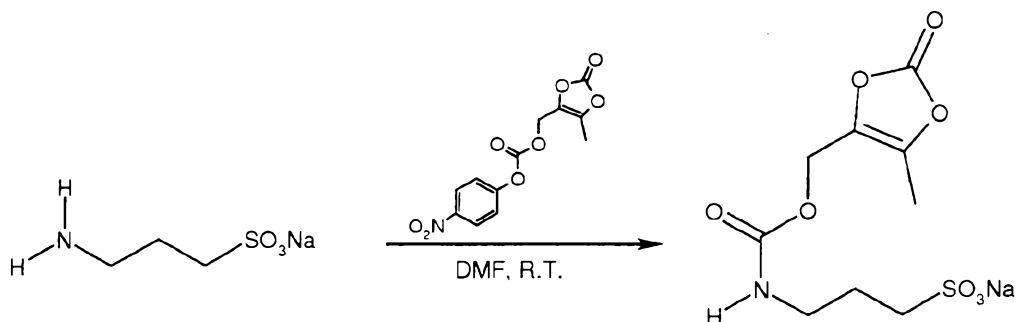
20 tolueno. O filtrado foi concentrado para resultar no óleo marrom. Duas purificações repetidas pela cromatografia instantânea usando o hexano/EtOAc (90/10) forneceram o benzoato correspondente (0,98 g, 25%) em pureza elevada.

25 Etapa 3: O benzoato acima obtido (0,98 g, 2,9 mmol, 1,1 eq, da etapa 2) foi adicionado a uma solução de sal de sódio

do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (0,43 g, 2,7 mmol) em DMF (10 mL). A solução amarela foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em água. A solução aquosa foi extraída diversas vezes com EtOAc. A fase aquosa foi liofilizada para resultar em um resíduo, que purificado pelo HPLC preparativo (acetonitrila/água; 10/90 a 90/10, em 40 minutos a 50 mL/min), resultando no composto de título (256 mg): ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,76-2,79 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 6,83 (q, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,89-7,91 (m, 2H).

Procedimento F:

Preparação do sal de sódio do Composto C26 (sal de sódio do ácido 3-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino-1-propanosulfônico).



Uma mistura do sal de sódio do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (532 mg; 3,30 mmol) e o carbonato (1,10 g; 3,73 mmol; ref., *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 480-486) em DMF seco (10 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo. Ao material residual foi adicionado o metanol (10 mL), seguido pela adição do éter (75 mL). O sólido formado foi coletado pela filtragem e seco durante a noite. Outra vez o sólido foi dissolvido no metanol (10 mL) e precipitado com éter (50 mL). O material sólido purificado pelo HPLC preparativo para fornecer o composto de título (260 mg, 25%) como um sólido liofilizado branco: ^1H

NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 1,98-1,92 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,90-2,79 (m, 2H), 3,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H).

Tabela 6. Síntese e caracterização das pró-drogas de carbamato exemplares de acordo com a invenção

ID	Procedimento Sintético	Protocolo de Purificação *	m/z (ES ⁻) (M-H, or M-Na) [†]
C1	A	(a)	330.0
C2	C	(d)	394.0
C3	B, C	(a)	408.5
C4	C	(d)	326.1
C5	B	(a)	416.0
C6	B	(a)	484.0
C7	B	(a)	458.3
C8	C	(d)	368.5
C9	C	(d)	354.0
C10	B	(a)	444.1
C11	C	(d)	340.1
C12	B	(b) and (a)	430.2
C13	B	(b) and (a)	378.0
C14	B	(b) and (a)	372.0
C15	D	(a)	310.2
C16	E	(a)	330.2
C17	D	(a)	336.2
C18	D	(b)	296.2
C19	D	(b)	268.1
C20	D	(a)	378.1
C21	D	(a)	310.1
C22	D	(a)	296.1
C23	D	(a)	338.1
C24	D	(a)	310.0
C25	E	(b)	253.9
C26	F	(b) and (a)	294.0

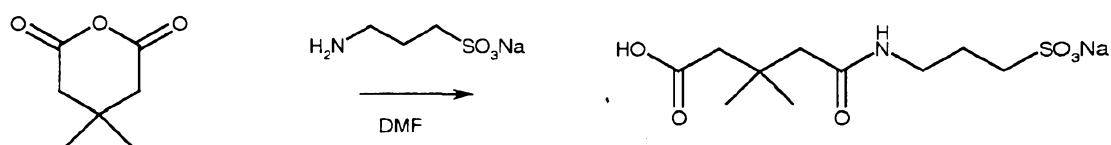
* (a), HPLC; (b), precipitação; (c), cromatografia instantânea; (d), filtração; (e) extração, os compostos foram sintetizados como forma ácida, ou como uma forma de sal de sódio.

Exemplo 1-C: Síntese Química das Pró-drogas de Amida Não-Aminoácido

Consequentemente, os seguintes exemplos são apresentados para ilustrar como algumas pró-drogas de amida não-aminoácidos de acordo com os compostos da invenção podem ser preparados.

Procedimento A:

Preparação do sal de sódio do Composto B3 sal de sódio do ácido (3,3-dimetil-5-oxo-5-[(3-sulfopropil)amino]pentanóico).



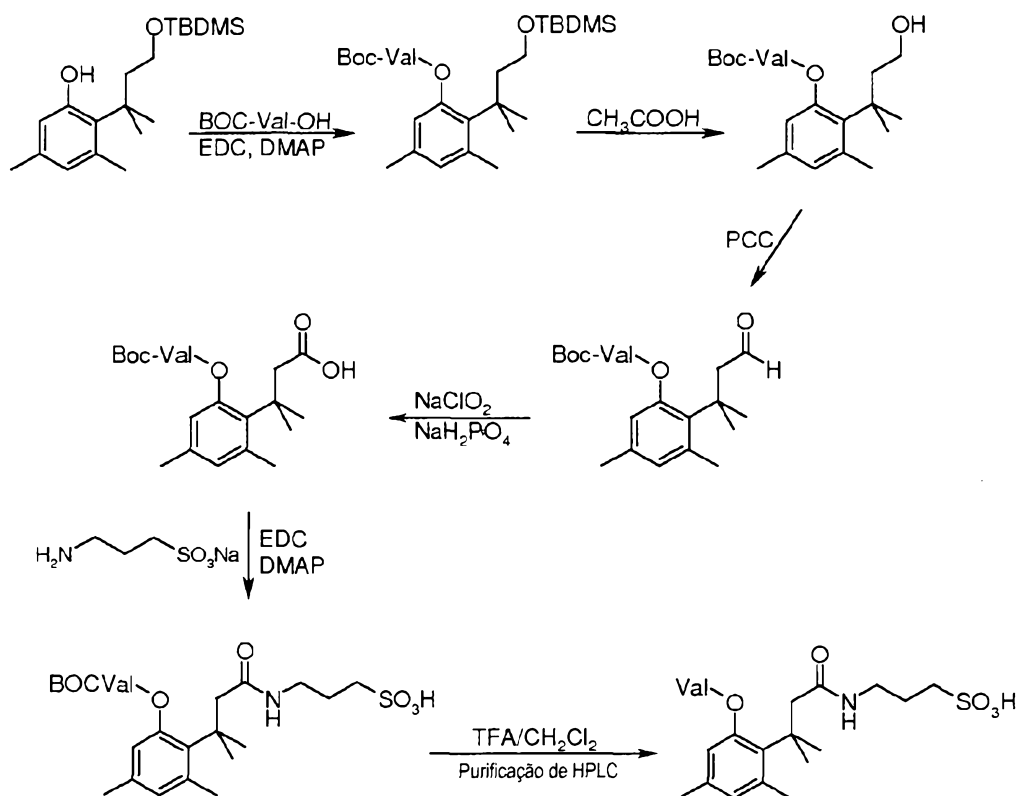
Uma mistura do anidrido 3,3-dimetilglutárico (1,0 g; 7,0 mmol) e sal de sódio do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (0,950 g; 5,86 mmol) em DMF seco (20 ml) foi agitada à 50°C por 2 dias. O solvente foi evaporado. Ao material residual foi adicionado metanol (~10 mL) seguido pela adição de éter (~50 ml) para causar a precipitação. O precipitado formado foi coletado pela filtração e dissolvido então em água e liofilizado para fornecer os compostos de título (1,33 g, 75%) como um pó: ^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 0,94 (s, 6H), 1,82-1,77 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,79-2,76 (m, 2H), 3,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H).

Outros compostos preparados no procedimento acima (**Procedimento A**, ver a **Tabela 7**) foram purificados ou pela precipitação do metanol-éter (**Protocolo de Purificação (b)**), ou pela utilização do HPLC preparativo (**Protocolo de Purificação (a)**), ou pela cromatografia instantânea de fase normal (**Protocolo de Purificação (c)**). O tempo de reação para

os compostos B1 e B2 foi de 4 dias; e para todos os compostos restantes, 2 dias.

Procedimento B:

Preparação do Composto B7 (ácido 3-[3-(2-Hidroxi-((S)-valil éster)-4,6-dimetil-fenil]-3-metil-butirilamina]-1-propanosulfônico)



Etapa 1: EDC (N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida) (6,4 g, 33 mmol, 3 eq) foi adicionado, a 0°C, a uma solução de 150 mL de diclorometano seco contendo Boc-Val-OH (4,9 g, 22 mmol, 2 eq), o fenol sililado (3,6 g, 11 mmol; ref., J. Med. Chem, 2000, 43, 475-487), e DMAP (4-(dimetilamina)piridina, 5,5 g, 45 mmol, 4 eq). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite, e depois diluída com o diclorometano, e lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, 1 N de HCl, e salmoura subsequentemente. A camada orgânica foi seca e concentrada a um resíduo incolor de óleo. A purificação do material

residual (cromatografia instantânea; usando o hexano/EtOAc, 95/5) forneceu o intermediário correspondente (5,7 g, 99%) como um óleo incolor.

5 Etapa 2: O intermediário da etapa 1 (5,7 g, 11 mmol) foi agitado em uma mistura de THF-água-ácido acético (20 mL/20 mL/60 mL) a temperatura ambiente por 3h; o solvente foi removido então e o resíduo secou a vácuo. O material residual (álcool livre) obtido foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional

10 Etapa 3: Uma solução do álcool (11 mmol, da etapa 2) no diclorometano (125 mL) foi adicionada lentamente a uma suspensão de PCC (piridínio clorocromato, 5,0 g, 23 mmol, 2,1 eq) no diclorometano seco (125mL). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente
15 foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de diclorometano. A solução resultante do diclorometano foi passada através de uma coluna de gel de sílica usando o hexano/EtOAc (50/50). A evaporação do solvente resultou no aldeído correspondente como o óleo
20 amarelo que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

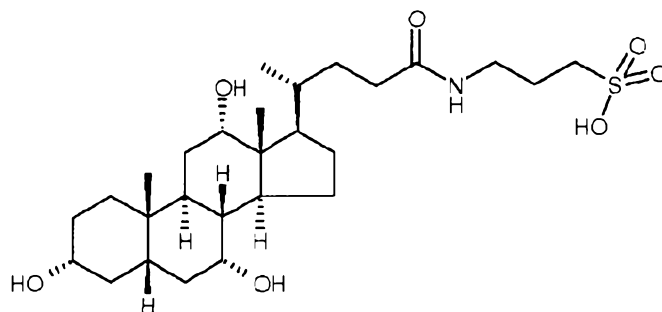
Etapa 4: Uma solução de 80% de clorito do sódio (2,5 g, 28 mmol, 2,5 eq) em água (10 mL) foi adicionada lentamente a uma solução de aldeído (11 mmol, da etapa 3) e o fosfato de
25 dihidrogênio de sódio (818 mg, 6,8 mmol, 0,6 eq) na acetonitrila (20 mL) e em água (20 mL) a 0°C. A mistura foi agitada por 1h a 0°C depois à temperatura ambiente por 1h. Sulfito de sódio (1,5 g, 1 eq.) foi adicionado então para decompor os peróxidos, e o pH foi ajustado para 2 com 1N de
30 solução de HCl. A mistura de reação foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas, e concentradas. A purificação do material residual (cromatografia instantânea; CH₂Cl₂/CH₃OH, 100/0 a 95/5) resultou no ácido carboxílico correspondente (3,4 g, 73%)
35 como uma espuma.

Etapa 5: O EDC (908 mg, 4,75 mmol, 2 eq) foi adicionado a uma mistura de ácido carboxílico (1 g, 2 mmol; da etapa 4), de sal de sódio de ácido 3-amino-1-propanosulfônico (380 mg, 2,34 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP em DMF (10 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi seco à vácuo para fornecer o derivado correspondente de ácido 3-amino-1-propanosulfônico que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa 6: O ácido trifluoroacético (5 ml) foi adicionado a uma solução de derivados do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (2,4 mmol, da etapa 5) no diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada por 2h, seguida pela evaporação do solvente. O resíduo resultante foi purificado (HPLC preparativo; acetonitrila/água, 5/95 a 70/30 na presença de 0,01% TFA) para produzir, após a liofilização, o composto de título (0,3 g, 29%) como um sólido branco: ^1H NMR (500 MHz, D_2O) 51,04 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,55-1,58 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45-2,58 (m, 5H), 2,98-3,02 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

Procedimento C:

Preparação do Composto B14: ácido 3-[(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-trihidroxi-24-oxo-colan-24-il]amina}-1-propanosulfônico



A uma mistura de (+)-ácido cólico (5,0 g, 12,2 mmol), o sal de sódio do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (1,85 g, 11,5 mmol), a 4-dimetilaminopiridina (72 mg, 0,6 mmol) em DMF

(30 mL) foi adicionado N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDC, 4,68 g, 24,4 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura nebulosa foi filtrada através do vidro sinterizado antes que o solvente fosse evaporado a seco sob pressão reduzida. O resíduo viscoso foi dissolvido em água (30 mL). A solução foi tratada com a resina de troca iônica Dowex Marathon C™ (fortemente ácida, 30 g, pré-lavada). A suspensão foi agitada por 15 minutos antes que a resina fosse removida pela filtração. O filtrado foi concentrado a seco sob pressão reduzida e seco à vácuo. O resíduo foi triturado com éter dietil (1000 mL). O produto sólido foi recuperado pela filtração e seco a vácuo. O produto bruto purificado pela cromatografia instantânea (Biotage™ SP1: 20-40% EtOH em CH₂Cl₂) e as frações correspondentes foram coletados e liofilizados, fornecendo o composto de título (178 mg, 3%); ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ ppm 0,73 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,02 (m, 4H), 1,31 (m, 7H), 1,52 (d, 1 H, J = 14,5 Hz), 1,65 (m, 6H), 1,79 (m, 3H), 1,94 (m, 3H), 2,04 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,08 (s, 1H); ¹³C NMR (D₂O, 125 MHz) δ ppm 12,31, 16,82, 22,33, 23,12, 24,30, 26,48, 27,47, 27,95, 29,37, 31,87, 32,71, 34,06, 34,54, 35,09, 35,33, 38,15, 38,49, 39,50, 41,29, 41,64, 46,27, 46,28, 48,73, 68,33, 71,69, 73,14, 177,44; m/z (ES⁺) 530; [α]_D = +25,7° (c = 0,005, água).

Tabela 7. Síntese e caracterização as pró-drogas de amida não-aminoácido exemplares de acordo com a invenção

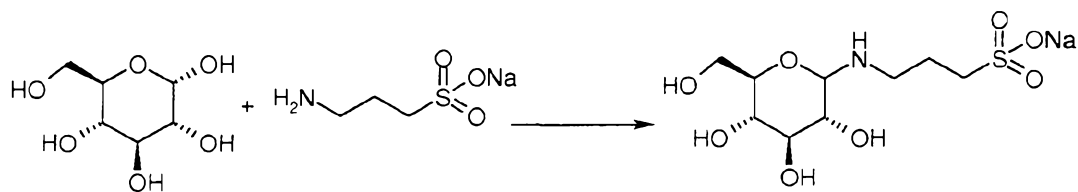
ID	Procedimento Sintético	Protocolo de Purificação *	m/z (ES ⁺) (M-H, or M-Na) [†]
B1	A	(a)	320.4
B2	A	(a)	306.5
B3	A	(b)	280.2
B4	A	(c)	280.3
B5	A	(b)	238.0
B6	A	(b)	525.0
B7	B	(a)	441.3
B9	B	(a)	491.4
B10	B	(a)	457.3
B11	B **	(a)	514.2
B13	B **	(a)	548.1

* (a), HPLC; (b), precipitação; (c), cromatografia instantânea; (d), filtração; (e) extração, [†] os compostos foram sintetizados como forma ácida, ou como uma forma de sal de sódio.

5 **Exemplo 1-D: Síntese Química das Pró-drogas Derivadas de Carboidratos**

Dessa maneira, os seguintes exemplos são apresentados para ilustrar como algumas pró-drogas derivadas de carboidrato de acordo com os compostos da invenção podem ser preparadas.

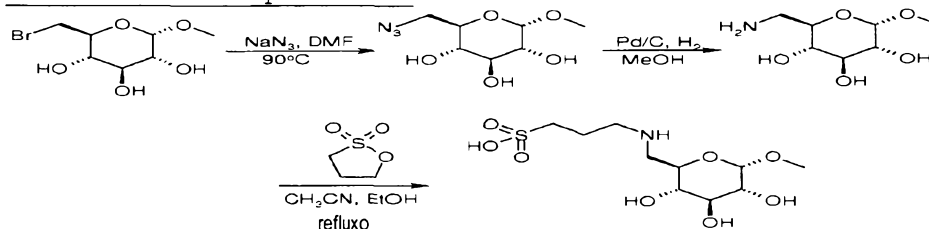
Síntese do sal de sódio do Composto S1



Uma suspensão de glicose (2 g, 11,1 mmol) e o sal de sódio do 3APS (2,24 g, 11,1 mmol) em MeOH (10 mL) foi refluxada por 30 minutos antes de ser refrigerada para a temperatura ambiente. Após 24h de agitação à temperatura ambiente, o sólido foi filtrado e lavado duas vezes com MeOH (2 x 10 mL). O sólido resultante foi seco durante a noite a vácuo elevado e produziu o sal de sódio do Composto S1 (3,1 g, 9,6 mmol, 86%) como um sólido branco. ¹H NMR (D₂O) (500MHz) δ ppm 4,55 (d, J=4,4 Hz, 0,33H, α-anomer), 3,87 (d,

$J=9,3$ Hz, 0,66H, α -anomer), 3,74 (dd, $J=12,2$, 1,5 Hz, 0,66H), 3,70 (dd, $J=12,7$, 2,4 Hz, 0,33H), 3,61 (dd, $J=12,2$, 4,9 Hz, 0,33H), 3,56 (dd, $J=12,2$, 5,4 Hz, 0,66H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,33 (t, $J=9,3$ Hz, 0,66H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,05 (t, $J=8,8$ Hz, 0,33H), 2,83 (m, 2,66H), 2,68 (m, 1H), 2,57 (m, 0,33H), 1,78 (m, 2H), m/z (ES) 300,0 (M-H).

Síntese do Composto S2



Metil 6-bromo-6-deoxi- α -D-glucopiranoside foi preparado de acordo com o *Tetrahedron* 1991, 28(47), 5185-5192.

Etapa 1: Uma suspensão agitada de brometo (1g, 3,89 mmol) e de azotureto de sódio (278 mg, 4,28 mmol) em DMF (10 ml) foi agitada à 90°C por 5 dias. Após ser refrigerado para a temperatura ambiente, a solução foi evaporada a vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95/5 a 70/30 gradiente linear) para produzir a azida desejada (776 mg, 3,54mmol, 91%) como um sólido branco.

Etapa 2: Uma solução do derivado de azida previamente preparada (776 mg, 3,54mmol) em MeOH (10ml) degaseificado com N_2 por 10 minutos antes que uma suspensão de 10% Pd/C (50mg) em CHCl_3 foi adicionada. Após ser agitada por 2h sob a pressão de H_2 (40PSI), a solução foi filtrada sobre uma almofada de Celite™ (MeOH) e evaporada a vácuo e resultou na amina desejada (628 mg, 3,25 mmol, 92% bruto) como um óleo amarelo. Este composto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa 3: Uma solução de sultona (285 μl , 3,25 mmol) em CH_3CN (5 ml) foi adicionada gota a gota (por 30 min) a uma solução de refluxo da amina previamente preparada (628 mg, 3,25 mmol) em uma mistura de 2/1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOH}$ (10ml). A solução resultante foi aquecida sob o refluxo por 15h antes de ser refrigerada para a temperatura ambiente e ser

evaporada a vácuo. O resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica (i-PrOH/H₂O (0.5%NH₄OH) 98/2 a 80/20 de gradiente linear). Após a evaporação, o composto foi passada por uma almofada C-8 (H₂O) e liofilizado e produziu o S2

5 Composto S2 (450mg, 1,43 mmol, 44% sobre duas etapas) como um sólido branco. NMR ¹H (D₂O) (500MHz): 2,06(m, 2H), 2,92(t, J=7,0Hz, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,21 (t, J=9,5Hz, 1 H), 3,34 (s, 3H), 3,36 (dd, 12,5, 3Hz, 1 H), 3,48 (dd, J=9,5, 3,5Hz, 1 H), 3,56 (t, J=9,0Hz, 1 H), 3,77 (dt, J=9,0, 2,5Hz, 1 H), 4,74

10 (d, J=3,5Hz, 1 H). ES (MS) 314,1 (M- H). [α]_D = +86,3 (C 1,0, H₂O).

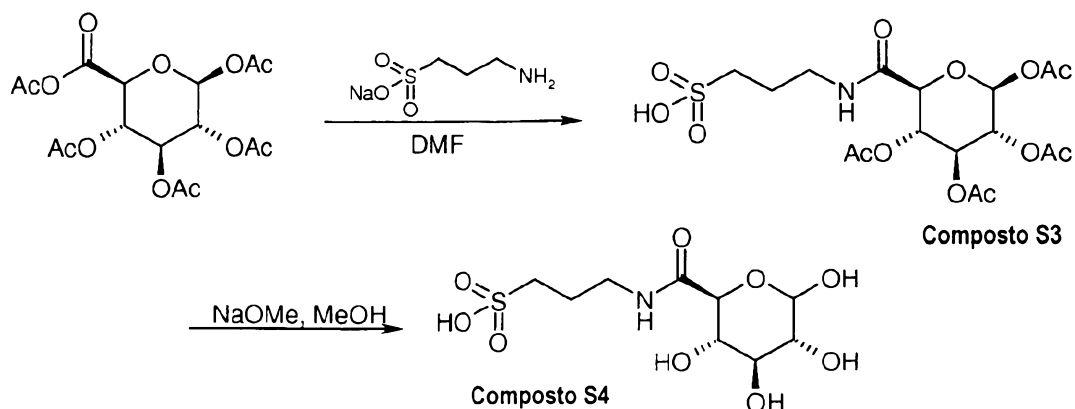
Procedimento A: Procedimento Geral para a desproteção do derivado da 1,2,3,4-ou 2,3,4,6-tetraacetato glicose:

A uma solução agitada do derivado de glicose protegido

15 foi adicionado o suficiente de uma solução de NaOMe (metóxido de sódio, 0,5M em MeOH) a fim de obter um pH básico (8-9, papel de pH). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente até a conclusão (as reações foram seguidas geralmente pelo MS) antes da adição duas vezes do volume

20 inicial de CH₃CN. O sólido resultante então foi filtrado e lavado diversas vezes com CH₃CN, acetona e éter dietil. O sólido resultante foi então passado através da coluna C8 (0,5% NH₄OH em H₂O) e liofilizado para produzir o composto desejado.

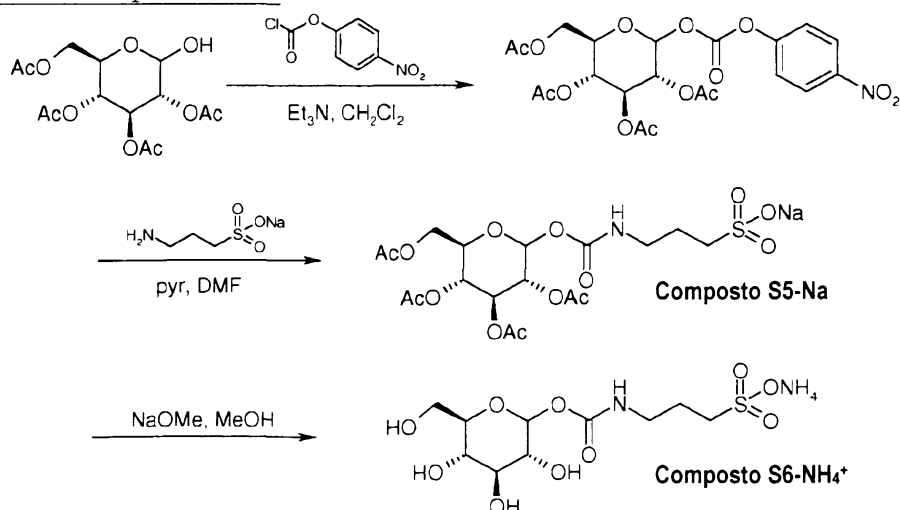
25 Síntese dos Compostos S3 e S4



Etapa 1: Uma suspensão de sal de sódio do ácido 3-amino-1-propanosulfônico (398 mg, 2,47 mmol) e o anidrido glucopirranurônico (398 mg, 2,74 mmol) em DMF (15 mL) foi agitada por 3 dias a temperatura ambiente antes da evaporação do solvente a vácuo. O resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica (CHCl₃/MeOH 100/0 a 70/30 linear) para produzir o Composto S3 (719 mg, 1,49 mmol, 60%) como uma espuma branca. ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ ppm 1,96(m, 2H), 1,98(s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,02(s, 3H), 2,09(s, 3H), 2,83(m, 2H), 3,31 (m, 2H), 4,19(d, J = 9,5 Hz, 1 H, H₅), 5,12(t, J = 8 Hz, 1 H, H₂), 5,19(t, J = 10 Hz, 1 H, H₄), 5,38(t, J = 9 Hz, 1 H, H₃), 5,87(d, J = 8,5 Hz, 1 H, H₁), m/z (ES) 482,4 (M-H); [α]_D = +6,2 (c 0,93, MeOH).

Etapa 2: O composto S3 (190 mg, 0,54 mmol) foi tratado de acordo com o procedimento A para produzir o Composto S4 (150 mg, 0,48mmol, 88%) como um sólido branco. ¹ H NMR (D₂O, 500 MHz) δ ppm 1,92 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,27 (t, J = 8,5 Hz, 0,5H), 3,32 (m, 2H), 3,47-3,50 (m, 1,5H), 3,56 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 0,5H), 3,69 (t, J = 9,0 Hz, 0,5H), 3,86 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H), 4,16 (d, J = 10,0 Hz, 0,5H), 4,6-4,7 (0,5H, sob pico de água), 5,25 (d, J = 3,5 Hz, 0,5H); m/z (ES⁺) 314,4 (M-H).

Síntese do sal de sódio do composto S5 e do sal de amônia do composto S6



2,3,4,6-Tetra-O-acetil-D-glicose foi preparado de acordo com *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 2260-2267.

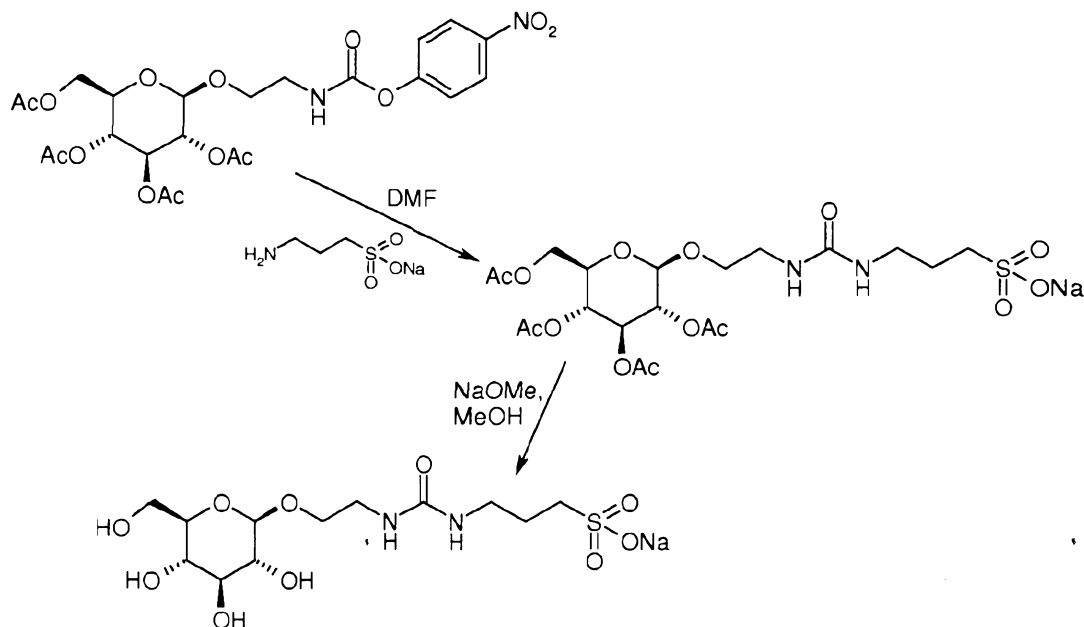
Etapa 1: O p-nitrofenolcloroformato (638 mg, 3,16 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de tetraacetilglocose (1g, 2,87mmol) e Et₃N (800µl, 5,74mmol) em CH₂Cl₂ (20ml) e a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Uma solução aquosa de 1N do ácido clorídrico (10 ml) foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes com CH₂Cl₂ (20ml) e a camada orgânica combinada foi lavada subsequentelemente com uma solução saturada de carbonato de sódio (10 ml) e uma solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi então seca sobre MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica (Hex/EtOAc 90/10 a 50/50, gradiente linear) para produzir o carbonato desejado (1,108g, 2,16mmol, 75%) como o sólido incolor.

Etapa 2: A piridina (524ml, 6,48mmol) foi adicionada a uma suspensão de carbonato preparada previamente (1,108g, 2,16mmol) e o sal de sódio do 3APS (522 mg, 2,16 mmol). Após 3 dias de agitação à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica (CHCl₃/MeOH 100/0 a 80/20, gradiente linear) para produzir o sal de sódio do Composto S5 (1,066 g, 2,07 mmol, 96%) como um sólido branco. ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ ppm 1,97 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,1 (m, 2H, oculto), 2,05 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,98 (br d, J = 8,0 Hz, 0,4H, H_{6b}), 4,09 (t, J = 10,5 Hz, 1H, H₆), 4,17 (br d, J = 10,2 Hz, 0,6H, H_{6a}), 4,26-4,30 (m, 1H, H₆), 4,99-5,12 (m, 2H, H_{2a}, H_{2b}, H_{4b}, H_{4a}), 5,32 (t, J = 9,5 Hz, 0,40H, H_{3b}), 5,50 (t, J = 9,9, 0,6H, H_{3a}), 5,69 (d, J = 8,4Hz, 0,3H, Hib), 6,17 (d, J = 3,5 Hz, 0,6H, H_{1a}). m/z (MS) 512,5 (M-H).

Etapa 3: O sal de sódio do Composto S5 (500 mg, 0,97 mmol) foi tratado de acordo com o Procedimento A para produzir o sal de amônia do composto S6 (220 mg, 0,64 mmol, 66%) como um sólido branco. ¹H NMR (D₂O (500 MHz) δ ppm 1,80 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 1,5H),

3,41-3,43 (m, 1 H), 3,68-3,53 (m, 3H), 3,75 (d, $J = 12,2$ Hz, 0,5H), 5,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H, H_{1b}), 5,82 (d, $J = 3,05$ Hz, 0,5H, H_{1a}). m/z (ES) 344,4 (M-H).

Síntese do Sal de Sódio do Composto S7



5

2-(p-nitrofenil carbamato)-etil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosida foi preparado de acordo com Org. Lett. 2000, 2(8), 1093-1096.

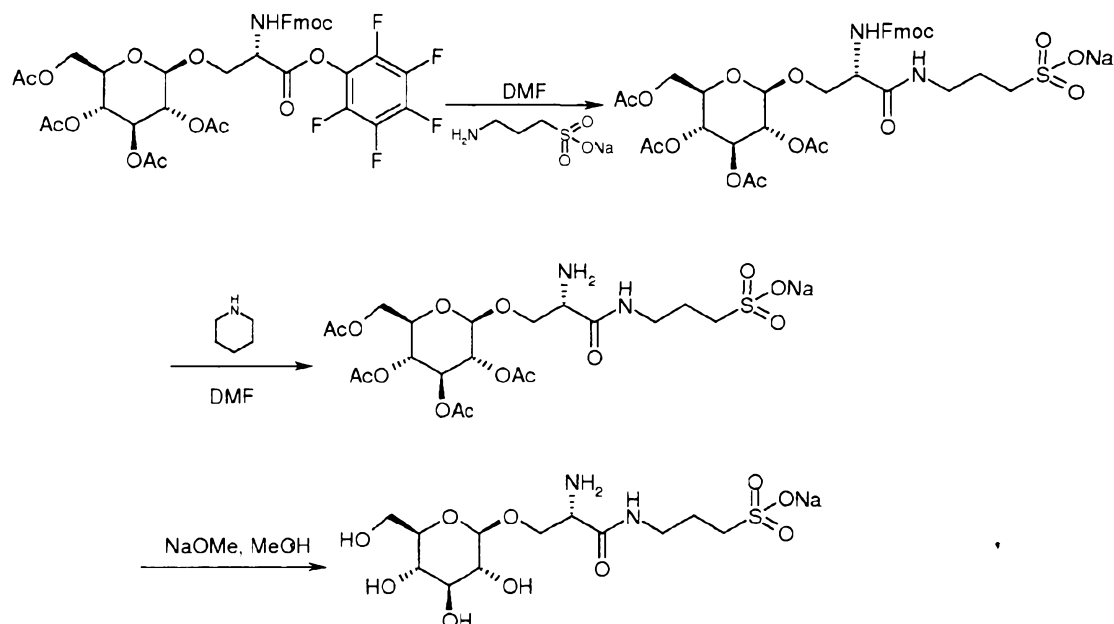
Etapa 1: O sal de sódio do 3APS (223 mg, 1,38 mmol) foi adicionado a uma solução de agitação do carbamato de p-nitrofenil (643 mg, 1,16 mmol) em DMF (7 mL). Após 24h de agitação à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100/0 a 70/30, gradiente linear) e produziu o sulfonato desejado (596 mg, 1,07 mmol, 92%) como um sólido branco.

Etapa 2: O 2,3,4,6-tetra-O-acetil-d-glicose preparada previamente (596 mg, 1,07mmol) foi tratado de acordo com o procedimento A para produzir o sal de sódio do composto S7 (260mg, 0,67mmol, 63%) como um sólido branco. ^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ ppm 1,91 (m, 2H, H_{11}), 2,93 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H, H_{12}), 2,24 (t, $J=6,0\text{Hz}$, H_{10}), 3,28 (t, $J=9,0\text{Hz}$, 1H, H_2), 3,34 (m, 2H, H_8), 3,38 (t, $J=9,5\text{Hz}$, 1H, H_4), 3,45 (ml, 1H, H_{6a}),

20

3,49 (dd, $J=9$, 9Hz, 1H, H3), 3,7-3,77 (m, 2H, H6a, H7a), 3,91 (d aparente, $J=11,5$ Hz, H5, H7b), 4,46 (d, $J=8,0$ Hz, H1). m/z (ES) 386,9 (M-H).

Síntese do sal de sódio dos Compostos S8 e S9



5

N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-L-serina Pentafluorofenil éster foi preparado de acordo com o *J. Med. Chem.* 1995, 38, 161-169.

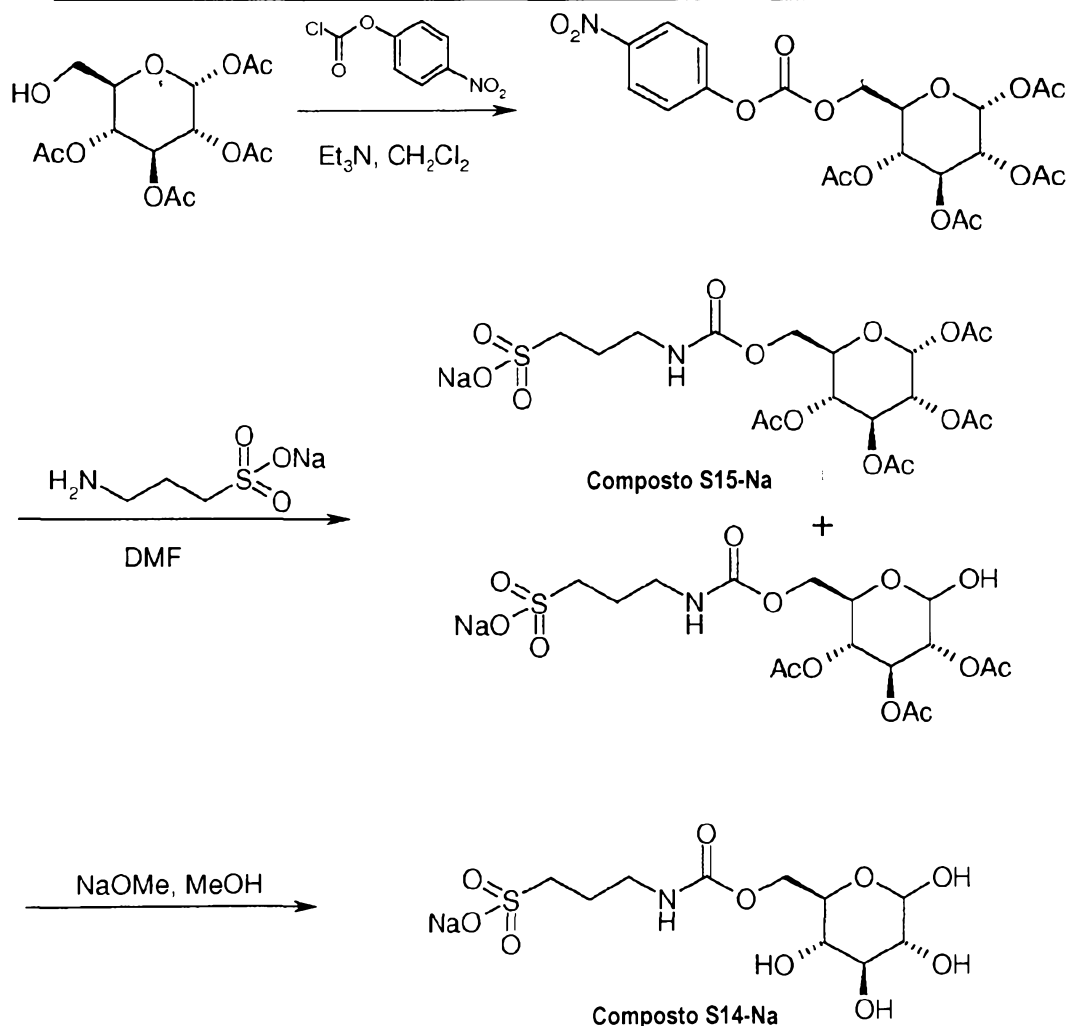
10 Etapa 1: O sal de sódio de 3APS (258 mg, 1,60 mmol) foi adicionado a uma solução de agitação do éster de pentafluorofenil (1200 mg, 1,45 mmol) em DMF (15 mL). Após 24h da agitação a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100/0 a 80/20, gradiente linear) para
15 produzir o sulfonato desejado (1070 mg, 1,37 mmol, 94%) como um sólido branco.

20 Etapa 2: A piperidina (2,7 mL, 27 mmol) foi adicionada a uma solução agitada do derivado previamente preparado de serina Fmoc (1070 mg, 1,37 mmol) em DMF (15 mL). Após a agitação por 1h, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100/0 a 75/25, gradiente linear) para

produzir o sal de sódio do Composto S8 de amina desejado (350 mg, 0,63 mmol, 46%) como um sólido branco.

Etapa 3: A 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glicose preparada previamente (350 mg, 0,63 mmol) foi tratada de acordo com o procedimento A para produzir o sal de sódio do composto S9 (210 mg, 0,54 mmol, 86%) como um sólido branco. ^1H NMR (D_2O , 500MHz) 1,95 (m, 2H, H11), 2,94 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, H12), 3,35 (dd, $J=7,5$, 9,0 Hz, 1H, H2), 3,36-3,41 (m, 3H, H4, H10), 3,42-3,50 (m, 2H, H3, H5), 3,73 (dd, $J=6,0$, 1H, 12,0 Hz, H6a), 3,92 (br, $J=12,0$ Hz, 1H, H6b), 3,96 (dd, $J=4,5$, 1H, 11,5 Hz, H8), 4,05 (t, $J=4,5$ Hz, 1 H, H7a), 4,22 (dd, $J=4,5$, 11,5 Hz, 1 H, H7), 4,47 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H, H1). m/z (ES) 387,25 (M-H).

Síntese do sal de sódio dos Compostos S14 e S15



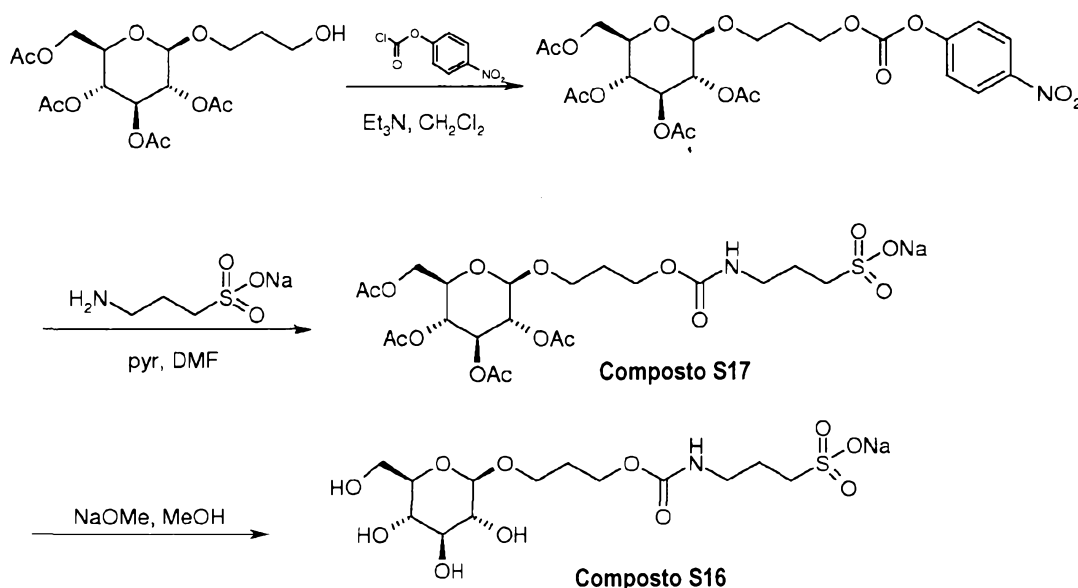
1,2,3,4-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosida foi preparado de acordo com Org. Lett. 2006, 8, 2393-2396 e J. Am Chem. Soc. 2000, 122, 12151-12157.

Etapa 1: O p-nitrofenolcloroformato (3 g, 14,8 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 1,2,3,4-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosida (4,7 g, 13,4 mmol) e de trietilamina (3,7 ml, 26,8 mmol) no diclorometano (100 mL). A mistura da reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Uma solução aquosa de 1N de ácido clorídrico (30 mL 30) foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano (100 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas subsequentelemente com uma solução saturada de carbonato de sódio (50 mL) e então com uma solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre o sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica (hexanos/acetato de etil 90/10 a 50/50, gradiente linear), resultando no carbonato correspondente (4,7g, 68%) como um sólido incolor.

Etapa 2: O sal de sódio do 3APS (2,22 g, 13,8 mmol) foi adicionado a uma solução de carbonato preparada previamente (4,7 g, 9,16 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 mL). Após 3 dias de agitação à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica (diclorometano/metanol 100/0 a 70/30, gradiente linear) e produziu o sal de sódio do composto S15 (1,95 g, 41%) como um sólido branco junto com seu derivado de 1-desacetilado (1,21 g, 36%) como um sólido branco: ^1H NMR (D_2O , 500MHz) δ ppm 1,91 -2,02 (m, 11 H), 2,07 (s, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,86 (m, 2H, H1), 3,24 (t, J=8,0Hz, 2H, H3), 3,99 (m, 0,7H, H6B), 4,10-4,20 (m, 2,3H, H5 and H6 α), 5,02 (m, 1 H, H9), 5,08 (t, J=10,0Hz, 0,7H, H7B), 5,13 (t, J=9,5Hz, 0,3H, H7 α), 5,34 (t, J=9,5Hz, 0,7H, H8B), 5,44 (t, J=9,5Hz, 0,3H, H8 α), 5,81 (d, J=8,0Hz, 0,7H, H10B), 6,28 (d, J=3,5Hz, 0,3H, H10 α); m/z (ES) 512,0 (M-H).

Etapa 3: Sal de sódio do Composto S15 (1,37 g, 2,67 mmol) foi tratado de acordo com o Procedimento A para produzir o sal de sódio do composto S14 (520 mg, 1,51 mmol, 56%) como um sólido branco: ^1H NMR(D_2O , 500MHz) δ ppm 1,80 (m, 2H, H2); 2,81 (m, 2H, H1), 3,12 (m, 2,55H, H3 e H9 β); 3,31 (m, 1H, H7 α e H7B); 3,36 (m, 0,55H, H8 β); 3,41 (dd, J=10,0, 4,0 Hz, 0,45H, H9 α); 3,48 (m, 0,55H, H6 β); 3,56 (t, J=9,0Hz, 0,45H, H8 α); 3,84 (brd, J=10,0Hz, 0,45H, H6 α), 4,10 (m, 1H, H5a), 4,23 (t aparente, J=12,5Hz, 1H, H5b), 4,51 (d, J=8,0Hz, 0,55H, H10 β); 5,08 (d, J=4,0Hz, 0,45H, H10 α); m/z (ES) 344,0 (M-H).

Síntese do sal de sódio dos Compostos S16 e S17



2,3,4,6-Tetra-O-acetil-D-glucose-1-propanol foi preparado de acordo com *J. Am. Chem. Soc.* 1940.62, 917-920.

Etapa 1: O p-Nitrofenolcloroformato (2,3 g, 11,4 mmol) foi adicionado a uma solução agitada 3-hidroxi-1-propil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosida (3,1g, 7,64 mmol) e trietilamina (2,12 mL, 11,44 mmol) no diclorometano (60 mL) e a mistura da reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O ácido clorídrico aquoso (1N, 15 mL) foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída 2 vezes com diclorometano (40 mL) e a camada

orgânica combinada foi lavada subseqüentemente com uma solução saturada do carbonato de sódio (15 mL) e então com uma solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca então sobre o sulfato de magnésio, filtrada e o
 5 solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica (hexanos/acetato de etil 90/10 a 50/50, gradiente linear) para produzir o carbonato correspondente (3,1 g, 71%) como o sólido incolor.

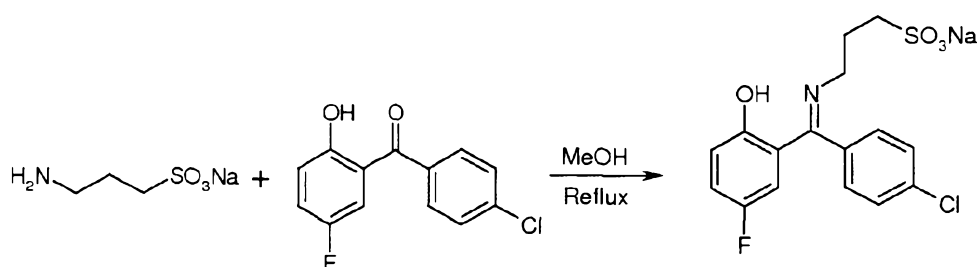
Etapa 2: O sal de sódio do 3-APS (655 mg, 4,07 mmol) foi
 10 adicionado a uma solução de carbonato preparado previamente (1,55 g, 2,71 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 mL). Após 3 dias de agitação à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia no gel de sílica (diclorometano/metanol 95/5 a 70/30,
 15 gradiente linear) para produzir uma mistura do Composto S17 e de p-nitrofenol (1,33 g) como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa 3: O composto S17 bruto (1,33 g) foi tratado de acordo com o Procedimento A para produzir o sal de sódio do
 20 Composto S16 (850 mg, 49% sobre duas etapas) como um sólido branco: ^1H NMR (D_2O , 500MHz) δ ppm 1,84-1,91 (m, 4H, H6+H2), 2,88 (m, 2H, H1), 3,18 (m, 2H, H3), 3,21 (t, J=8,5Hz, 1H, H9), 3,33 (t, J=9,3Hz, 1H, H11), 3,39 (m, 1H, H12), 3,44 (t, J=9,3Hz, 1H, H10), 3,67 (dd, J=12,3, 5,8Hz, 1H, H13a), 3,71
 25 (m, 1H, H7a), 3,85 (dd, J=12,3, 2,0 Hz, 1H, H13b), 3,94 (m, 1H, H7b), 4,10 (m, 2H, H5), 4,39 (d, J=8,0Hz, 1H, H8); m/z (ES) 402,1 (M-H).

Exemplo 1-E: Síntese química das Pró-drogas derivadas de Imina

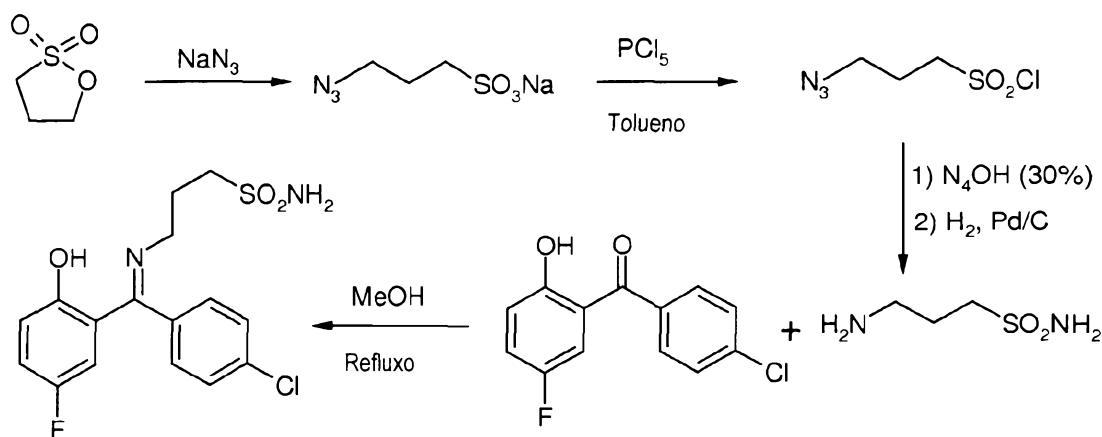
30 Dessa maneira, os seguintes exemplos são apresentados para ilustrar como algumas pró-drogas derivadas de imina de acordo com os compostos da invenção podem ser preparadas.

Síntese do sal de sódio do Composto M7



Sódio 3-amino-1-propanesulfonato (0,64 g, 4,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 4'-cloro-5-fluor-2-hidroxi-benzofenona (0,50 g, 2,0 mmol) em metanol (50 mL). A mistura de reação foi agitada sob o refluxo por 4h e então concentrada sob pressão reduzida. O material residual purificado pela cromatografia instantânea (gel de sílica, clorofórmio: metanol 80:20 depois 90:10) para produzir o composto de título (0,51 g, 64%): ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,89 (m, 2H), 2,5 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 15,27 (s, 1H). ES-MS (370 M-1).

Síntese do Composto M7-sulfonamida



15

Etapa 1: A uma solução agitada de azotureto de sódio (3,5 g, 50 mmol) em água (25 mL) foi adicionado uma solução de 1,3-propano sulfona (6,1 g, 50 mmol) em acetona (25 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24h e então concentrada a seco. O sólido resultante foi suspenso no éter dietil (100 mL) e agitado no refluxo por 1h. A suspensão foi refrigerada à temperatura ambiente e o sólido

20

foi coletado pela filtração, lavado com acetona e éter dietil, e seco a vácuo, produzindo o ácido de 3-azida-1-propanosulfônico (7,6 g, 80%).

5 Etapa 2: PCl_5 (2,61 g, 12,53 mmol) foi adicionado a uma suspensão de ácido 3-azida-1-propanosulfônico (2,07 g, 12,53 mmol) em tolueno. A mistura da reação foi agitada sob o refluxo por 3h. Após refrigerar à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, e o material resultante foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 Etapa 3: O hidróxido de amônia (28%) (10 mL) foi adicionado a uma solução de cloreto de 3-azida-1-propanesulfonil (~2,29 g, 12,53 mmol; obtido na etapa 2) em etanol (10 mL). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 3h e então concentrada. O material residual foi
15 passado através de uma coluna curta de gel de sílica usando hexanos: acetato de etil como eluente para isolar o 3-azid-1-propanesulfonamida (1,5 g, 86%).

20 Etapa 4: O 3-azida-1-propanesulfonamida (1,5 g, 10,86 mmol; obtido na etapa 3) foi dissolvido em água/etanol (10 mL/10 mL), seguidos por uma adição de 10% Pd/C (0,2 g). A suspensão resultante foi agitada sob pressão atmosférica de H_2 por 5h. O material insolúvel foi removido pela filtração; e o filtrado foi concentrado. O material residual foi suspenso no hidrogênio. A suspensão foi filtrada e o sólido
25 resultante foi lavado com etanol e éter dietil, seca a vácuo elevado, produzindo o 3-amina-1-propanosulfonamida (1,2g, 80%).

30 Etapa 5: 3-amina-1-propanosulfonamida (0,55 g, 4 mmol; da etapa 4) foi adicionado a uma solução de 4'-cloro-5-fluor-2-hidróxi-benzofenona (1g, 4 mmol) em metanol (50 mL). A mistura da reação foi agitada sob o refluxo por 5h e então concentrada sob pressão reduzida. O material residual purificado pela cromatografia de coluna (gel de sílica, diclorometano:metanol 80:20 depois 90:10). O sólido
35 correspondente (depois da remoção do solvente) foi recristalizado no éter dietil para produzir 3-[(1E)-(4-

clorofenil)(5-fluoro-2-hidroxifenil)metileno]amina}propano-1-sulfonamida (0,75 g, 51%). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2,21 (m, 2H), 3,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,47 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,63 (bs, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 14,71 (s, 1H). ES-MS (369 M^{-1}).

Exemplo 2: Estabilidade in vitro e metabolismo

A estabilidade *in vitro* das pró-drogas exemplares da invenção foi testada em água, em uma solução aquosa ácida (pH: 1,5), em PBS, em microsossomos humanos e de camundongos, e no sangue total de humanos e camundongos.

A. Estabilidade em água, no pH: 1,5 e PBS

A estabilidade de compostos exemplares foi determinada em água, na solução ácida aquosa (pH 1,5, HCl) e na solução de PBS (solução salina tamponada de fosfato) usando ESI-MS (espectrometria de massa de ionização de eletrospray) como os instrumentos de detecção. Geralmente a solução da pró-droga de 2 $\mu\text{g/mL}$ contendo 1 $\mu\text{g/mL}$ IS (padrão interno) foi preparada e incubada por 60 minutos. Para a estabilidade da água a incubação foi executada à temperatura ambiente e para a estabilidade na solução ácida e em tampão. A temperatura da incubação foi 37°C. As amostras foram analisadas para o conteúdo da pró-droga nos pontos de tempo 0 e 60 min usando MS. A % de mudança na taxa de área de pico após 60 minutos para cada composto do teste testado é calculada usando os valores médios de seis funcionamentos replicados. Os compostos testados incluem Compostos A1 a A19, Compostos B5 e B6 e compostos C1 a C26. À exceção de C26 que foi encontrado instável no pH 1,5 e em PBS, todos os compostos restantes foram considerados estáveis sob todas as condições testadas com menos do cerca de 15%-20% de mudança da concentração após 60 minutos.

B. Metabolismo em microsossomos de camundongos e de humanos

A estabilidade microssômica dos Compostos A1, A2, A3, C17, C18 e C19 foi determinada em duplicata, na presença de

microsossomos associados do fígado de camundongos ou de humanos por até 60 minutos à 37°C. Momentaneamente, os microsossomos foram diluídos para atingir uma concentração de 1,0 mg/mL no tampão de PBS (pH 7,4) contendo 3 mM de $MgCl_2$ e 1 mM de EDTA.

5 Os compostos (10 μM) e os microsossomos foram pré-incubados por um período de 5 minutos antes de a reação enzimática iniciar pela adição dos co-fatores (1 mM NADPH- e 2 mM de UDPGA em tampão de PBS). Após o período de 1 hora de incubação, a reação foi parada pela adição de acetonitrila gelada. Para

10 amostras de tempo 0, a reação foi parada com acetonitrila antes da adição dos co-fatores. A análise de amostras extraídas foi conseguida usando a HPLC com detecção do MS. Diversos tipos de colunas de HPLC e de fases móveis foram usadas dependentes da polaridade do composto. A estabilidade

15 do composto foi determinada pelos % do composto restante em 60 minutos. (a resposta máxima do composto em 60 minutos/resposta máxima no minuto 0 x 100). Quatro dos compostos testados (três pró-drogas de aminoácido A1, A2, A3, e a pró-droga de carbamato C19) foram considerados estáveis,

20 com mais de 90% dos compostos permanecendo após 60 minutos na presença de microsossomos de camundongos ou humanos (dados não mostrados). O composto C17 foi considerado menos estável com entre o 20 e 35% da pró-droga permanecendo após 60 minutos na presença de microsossomos de camundongo ou humanos, enquanto o

25 carbamato C18 mostrou estabilidade moderada com entre 75 e 80% da pró-droga restante sob as mesmas circunstâncias.

C. Estabilidade do sangue total em camundongos e humanos

Os compostos do teste foram incubados por um total de 240 minutos à 37°C no sangue total de camundongos e de

30 humanos. Os compostos foram adicionados no ponto de tempo 0 e as alíquotas da amostra foram retiradas em cada ponto de tempo (geralmente 0, 60 e 240 minutos). As amostras foram extraídas usando a precipitação da proteína. A análise das amostras extraídas foi conseguida usando o HPLC com detecção

35 de MS. Diversos tipos de colunas de HPLC e de fase móvel foram usados dependendo da polaridade do composto. A

estabilidade composta foi determinada pelas % de permanência do composto em 240 minutos (a resposta máxima do composto em 240 minutos/resposta máxima em 0 minuto x 100). Os resultados são resumidos na Tabela 8.

5 **Tabela 8. Estabilidade no sangue total de ratos e camundongos**

ID	Estabilidade do sangue (% de compostos restantes depois de 240 min.	
	Sangue Humano	Sangue do Camundongo
A1	ND	+
A2	ND	++
A3	ND	++
A4	+	+++
A5	+	+
A6	++	+
A7	+++	+++
A8	+	++
A9	+++	+++
A10	++	++
A11	+++	+++
A12	+++	+++
A13	+++	+++
A14	+++	+++
A15	++	+
A16	+++	++
A18	+	+
A19	+	+
B3	+++	++
B4	+++	+++
B5	+++	+++
B6	+++	+++
C1	+	+
C4	+++	++
C5	+	+
C7	+++	+
C8	+++	+++
C9	++	++
C10	+	+
C11	+++	+++
C12	++	+
C13	+	+
C14	+++	++
C15	++	+
C16	++	+
C17	ND	+
C18	ND	+
C19	ND	+
C20	++	+
C21	++	+
C22	++	+
C23	++	+
C24	++	+

+: <30%, ++ : 30-75%, +++ : >75%; ND: Não determinado

Estes dados ilustram o uso destes compostos como pró-drogas, porque são convertidos em 3APS no sangue.

Exemplo 3: Farmacocinética em camundongos

A. Biodisponibilidade dos Compostos Exemplares

5 Os compostos exemplares selecionados foram testados para a biodisponibilidade em camundongos. As estimativas da biodisponibilidade são executadas para 3APS depois da administração do equivalente molar dos compostos selecionados. Em um ponto do tempo específico depois da
10 administração da droga, uma amostra de sangue (aproximadamente 1 ml) é coletada de cada um dos 3 animais da veia cava inferior. Os animais são anestesiados com isoflurano antes da coleta do sangue (aproximadamente 45 sec). As amostras são coletadas aos 5, 30, 60, 120, 180, 240
15 e 360 minutos após a administração intravenosa e aos 15, 30, 60, 120, 180, 240 e 360 minutos após a administração oral. Um animal é usado para obter uma amostra de linha base (amostra da pré-dose). As amostras de sangue são coletadas em micro tubos Sarstedt™ (EDTA KE/1,3ml), mantidos no gelo até a
20 centrifugação à 4°C em uma velocidade mínima de 3000 rpm (1620G) por 10 minutos. As amostras do plasma são transferidas para os tubos Eppendorf™, colocados imediatamente no gelo seco e armazenadas à -80°C. As amostras de plasma são armazenadas congeladas à -20°C para análise
25 pendente.

Os compostos no plasma do camundongo são extraídos usando a precipitação de proteína. A quantificação do 3APS na matriz do plasma do camundongo é conseguida usando a detecção de LC-MS. A concentração da amostra é calculada usando uma
30 curva de calibração. Os resultados da biodisponibilidade são resumidos na **Tabela 9**.

Tabela 9. Biodisponibilidade dos compostos selecionados em camundongos

ID	Biodisponibilidade (F) em camundongos * (+: <25%, ++: 25-35%, +++: > 35%)
A (3APS)	++
A1	++
A2	+++
A3	+
A4	+++
A6	++
A7	+++
A13	+++
A18	+++
C9	+
C13	+
C14	+
C15	+
C16	+
C17	+
C18	+
C19	++
C21	+
C22	+
C25	+

* Calculada a partir da concentração de 3APS, 6 horas após a administração do composto testado. O valor de F calculado representa a Taxa (em percentagem) do AUC p.o. do composto testado sobre o AUC i.v. de 3APS, baseado na observação do 3APS.

Segundo as indicações da **Tabela 9**, todos os compostos testados foram capazes de liberar quantidades mensuráveis de 3APS. Os compostos A2, A4, A7 e A18 foram úteis no aumento da biodisponibilidade do 3APS sugerindo que eles foram absorvidos mais prontamente do que o 3APS ou foram capazes de impedir o metabolismo de primeira passagem do 3APS. Embora não mostrados, os compostos A3, C13, C14, C16, C17, C21, C22 e C25 tiveram um T_{max} medido de 4 a 16 vezes mais longo do que o do 3APS (0,25h), sugerindo uma melhoria significativa nos perfis do PK do 3APS usando aqueles compostos.

B. Níveis de PK do cérebro e do plasma do Composto A2 e 3-APS orais

Os compostos A2 e ácido 3-aminopropanosulfônico foram testados para parâmetros farmacocinéticos em camundongos. Os parâmetros farmacocinéticos (C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC) são

avaliados para 3APS após a administração de um equivalente molar de cada composto. As amostras de sangue (aproximadamente 1 ml) e as amostras do cérebro são coletadas de cada um dos 3 animais em pontos de tempo de 5, 15, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12 e 24 horas. Os resultados analisados das amostras do plasma e dos homogenatos do cérebro são resumidos na **Tabela 10**. A biodisponibilidade relativa (F%) do Composto A2 e 3-APS foram respectivamente de 51% e 32%. Um aumento de 2 vezes a concentração do plasma (C_{max}) do 3-APS foi observado quando oralmente administrado o Composto A2 comparado ao 3-APS. A concentração do cérebro de 3-APS foi observada após a administração oral de 0,18 mmol/kg para o Composto A2, visto que a concentração não poderia ser determinada após a administração oral do mesmo equivalente molar de 3-APS.

Tabela 10. Dados de PK em análise de 3-APS seguintes à administração oral de 25mg/kg (0,18mmol/kg) e 250 mg/kg (1,80mmol/kg) equivalente de 3-APS

ID	Dose (mmol/kg)	Plasma				Cérebro			
		AUC	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUC	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
3-APS	0.18	6427	1768	0.5	4.9	BLLQ	BLLQ	N/A	N/A
A2	0.18	10135	3435	0.5	2.8	557	148	2.0	3.9
A2	1.80	140661	35451	0.5	2.8	9772	1068	2.0	12.4

BLLQ: abaixo do limite mais baixo da qualificação

N/A: não aplicável

Exemplo 4: Análise Farmacocinética de 3APS e metabolismo associado.

Exemplo 4^a: Perfilamento metabólico do ^{14}C -3APS em camundongos, Ratos e Cachoros

Três únicos estudos de dose foram conduzidos nos camundongos, ratos e cães para determinar o perfil metabólico de ^{14}C -3APS no plasma, na urina e nas fezes. No primeiro estudo, vinte e sete camundongos CD-1 machos receberam uma única dose de 100 mg/kg (20 μCi /animal) de ^{14}C -3APS pela engorda oral. As amostras de sangue (3 animais/pontos de tempo) foram coletadas por 12 horas seguintes a administração

da droga enquanto as amostras de urina e fezes (3 animais/pontos do tempo) foram coletadas por 96 horas. No segundo estudo, oito ratos Sprague Dawley machos receberam uma única dose de 100 mg/kg (50 μ Ci/animal) de 14 C-3APS pela engorda oral enquanto no terceiro estudo, três cães Beagles machos receberam uma única dose de 100 mg/kg (30 μ Ci/kg) de 14 C-3APS pela engorda oral. Para os estudos dos ratos e dos cães, as amostras de sangue foram coletadas por 24 horas seguintes a administração da droga enquanto as amostras de urina e fezes foram coletadas por 72 horas. Todas as amostras foram analisadas para a radioatividade total usando procedimentos da preparação da amostra e contagem de cintilação apropriados. As amostras de plasma e de urina foram analisadas também para concentrações de 3APS e de metabólitos de 3APS (ácido 2-carboxietanosulfônico, ácido 3-hidróxi-1-propanosulfônico e ácido 3-acetilamina-1-propanosulfônico) usando métodos qualificados de HPLC e de MS/MS.

Depois da administração oral de 100 mg/kg de 14 C-3APS aos camundongos e ratos, as concentrações de plasma máximas médias de radioatividade total e 3APS foram alcançadas aproximadamente 30 minutos após a dose (**Tabela 11**). Depois disso, as concentrações do plasma de radioatividade total e 3APS declinaram em uma maneira multi-fásica com meias-vida terminais aparentes de aproximadamente 2 e 6 h para camundongos e ratos, respectivamente. A concentração máxima média do plasma do ácido 2-carboxietanosulfônico foi atingida 120 a 240h pós-dose. Depois disso, as concentrações do plasma declinaram em uma maneira multi-fásica com uma meia-vida terminal aparente de aproximadamente 2h e de 4h para camundongos e ratos, respectivamente.

Depois da administração oral de 100 mg/kg 14 C-3APS aos cães, a concentração máxima do plasma de radioatividade total e 3APS foram alcançadas aproximadamente aos 30 minutos após a dose, visto que a concentração máxima do plasma do ácido 2-carboxietanosulfônico foi conseguida 720 minutos após a dose

(**Tabela 11**). Depois disso, as concentrações do plasma de radioatividade total e 3APS declinaram em uma maneira multifásica. As meias-vida terminais aparentes médias foram aproximadamente 35h e 5h para a radioatividade total e o 3APS, respectivamente.

Para todas as espécies, a maioria da radioatividade total foi associada ao 3APS e ao ácido 2-carboxietanosulfônico (**Tabela 12**). Baseado nos valores de $AUC_{0-\infty}$, o 3APS é contabilizado por aproximadamente 60% da radioatividade total enquanto o ácido 2-carboxietanosulfônico contabilizou 30% nos camundongos e ratos. Nos cães, o 3APS contabilizou aproximadamente 54% da radioatividade total enquanto o ácido 2-carboxietanosulfônico contabilizou aproximadamente 67%. O $AUC_{0-\infty}$ do 3APS e do ácido 2-carboxietanosulfônico constituiu aproximadamente 90% (camundongo e rato) e aproximadamente 121% (cão) da radioatividade total que indica que o ácido 2-carboxietanosulfônico é o metabolito principal do 3APS em camundongos, ratos e cães.

Para todas as espécies, a radioatividade total foi recuperada quantitativamente na urina e nas fezes com aproximadamente 75 a 90% da dose administrada recuperada em 72 h (rato e cão) ou em 96 h (camundongo). A rota principal de excreção da radioatividade total foi através da urina.

Em média, 60% da dose foi excretada na urina como a radioatividade total em qualquer espécie. Baseado na quantidade total da radioatividade excretada na urina, aproximadamente 30% foi excretado como 3APS enquanto o ácido 2-carboxietanosulfônico contabilizou por outros 63% a 77% em camundongos e cães. Nos ratos, o 3APS e o ácido 2-carboxietanosulfônico contabilizaram 59% e 62% da radioatividade total, respectivamente. Em média os dois metabólitos do ácido 3-hidróxi-1-propanosulfônico e 3-acetilamina-1-propanosulfônico representaram menos de 3% da radioatividade total em todas as espécies (**Tabela 11**). A quantidade cumulativa urinária de 3APS e do ácido 2-

carboxietanosulfônico contabilizou aproximadamente 90 a 110% daquele determinada para a radioatividade total, mais uma vez sugerindo que o ácido 2-carboxietanosulfônico seja o metabólito principal do 3APS em camundongos, ratos e cães.

5 **Tabela 11: Parâmetros Farmacocinéticos da Reatividade Total, 3APS e ácido 2-carboxietanosulfônico seguintes à administração oral de 100 mg/kg de ^{14}C -3APS em camundongos, ratos e cães**

Parâmetro	Camundongo ¹	Rato	Cão
Radioatividade Total			
$C_{\max}$ ($\mu\text{mol eq/mL}$)	0.126	0.228	0.249
$T_{\max}$ (min)	30	30	31
$\text{AUC}_{0-\tau}$ ($\mu\text{mol eq}\cdot\text{min/mL}$)	24.4	43.3	45.4
AUC_{∞} ($\mu\text{mol eq}\cdot\text{min/mL}$)	25.0	45.2	108
$T_{1/2}$ (h)	2.14	6.02	35.7
3APS			
$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/mL}$)	0.0977	0.218	0.250
$T_{\max}$ (min)	30	30	31
$\text{AUC}_{0-\tau}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{min/mL}$)	15.5	26.7	24.5
AUC_{∞} ($\mu\text{mol}\cdot\text{min/mL}$)	15.7	27.6	25.3
$T_{1/2}$ (h)	1.72	6.43	5.04
ácido 2-carboxietanosulfônico			
$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/mL}$)	0.018	0.0234	0.0312
$T_{\max}$ (min)	120	240	720
$\text{AUC}_{0-\tau}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{min/mL}$)	7.26	12.7	30.5
AUC_{∞} ($\mu\text{mol}\cdot\text{min/mL}$)	7.56	13.6	NC
$T_{1/2}$ (h)	2.33	3.99	NC

10 ¹PK parâmetros foram derivados usando a concentração de plasma média – perfis de tempo
NC: Não calculado

15 **Tabela 12 Percentagem de 3APS, ácido 2-carboxietanosulfônico, ácido 3-acetilamina-1-propanosulfônico e ácido 3-hidroxi-1-propanosulfônico no Plasma e na Urina seguinte a administração oral de 100 mg/kg de ^{14}C -3APS em camundongos, ratos e cães**

		% da Radioatividade Total			
		3APS	ácido 2-carboxietanosulfônico	ácido 3-acetilamina-1-propanosulfônico	ácido 3-hidroxi-1-propanosulfônico
Camundongo	Plasma	63	30	-	-
	Urina†	30	62	3.1	0.4
Rato	Plasma	61	30	-	-
	Urina†	59	62	2.3	0.3
Cão	Plasma	54	67	-	-
	Urina†	29	77	0.01	0.3

*Calculado como $[AUC_{0-\infty}$ ou metabólitos / AUC radioatividade total] (ou usando AUC_{0-t} não poderia ser estimado com confiança)

† Calculado como [Quantidade de 3APS ou metabólito Excretada / AUC radioatividade total]

5 Exemplo 4B: Cinética da absorção, excreção e do plasma de ^{14}C -3APS nos seres humanos

Depois da identificação dos metabólitos de 3APS, o plasma e as amostras de urina deste estudo humano de AME foi reanalisado para concentrações de 3APS e metabólito de 3APS (ácido 2-carboxietanosulfônico, ácido 3-hidróxi-1-propanosulfônico e ácido 3-acetilamina-1-propanosulfônico) usando métodos qualificados de HPLC e MS/MS para determinar o perfil metabólico de ^{14}C -3APS no ser humano.

Depois da administração oral de ^{14}C -3APS aos sujeitos saudáveis, a concentração máxima do plasma de radioatividade total e 3APS foram alcançados em aproximadamente 1 a 1,25 hora após a dose, visto que a concentração máxima do plasma do ácido 2-carboxietanosulfônico foi conseguida em 6,5 horas. No plasma, a maioria da radioatividade total foi associada com o 3APS e o ácido 2-carboxietanosulfônico. Baseado em valores de AUC_{0-t} , o 3APS contabilizou aproximadamente 48% da radioatividade total enquanto o ácido 2-carboxietanosulfônico contabilizou 49%. O 3APS e o ácido 2-carboxietanosulfônico AUC_{0-t} constituíram aproximadamente 97% da radioatividade total que indica que o ácido 2-carboxietanosulfônico é o metabólito principal de 3APS no plasma humano.

Baseado na quantidade total de radioatividade excretada na urina, aproximadamente 15% foi excretado como 3APS enquanto o ácido 2-carboxietanosulfônico contabilizou outros 79%. A quantidade cumulativa urinária de 3APS e do ácido 2-carboxietanosulfônico contabilizou aproximadamente 94%

daquele determinado para a radioatividade total, mais uma vez sugerindo que o ácido 2-carboxietanosulfônico é o metabólito principal do 3APS.

Exemplo 4C: Parâmetros Farmacocinéticos comparativos de 3APS e ácido 2-carboxietanosulfônico seguintes a administração de uma única oral e IV do ^{14}C -3APS aos ratos

A finalidade deste estudo foi investigar os perfis da absorção, metabolismo e excreção de ^{14}C -3APS seguintes a uma administração única intravenosa em bolus e uma oral aos ratos. Trinta e seis ratos Sprague Dawley machos receberam uma única dose de 100 mg/kg ($\sim 50 \mu\text{Ci/animal}$) de ^{14}C -3APS por uma injeção de bolus IV (água ou solução salina isotônica) e os 36 ratos machos adicionais receberam o mesmo nível de dose pela engorda oral (na água). Sangue, urina, fezes, cérebro e amostras de CSF foram coletados por até 72 horas seguintes a administração da dose. As concentrações de plasma, urina, cérebro e de CSF de 3APS e do ácido 2-carboxietanosulfônico (metabólito de 3APS principal) foram medidas usando método de detecção de LC e de MS/MS. As amostras do plasma, urina, fezes, cérebro e de CSF foram analisadas para a radioatividade total usando procedimentos de preparação da amostra e a contagem de cintilação apropriados.

Baseado nos valores de $\text{AUC}_{0-\infty}$, após a administração IV, o 3APS contabilizou 89% da radioatividade total e o ácido 2-carboxietanosulfônico somente aproximadamente 9%. Por outro lado, após a administração oral, o 3APS contabilizou aproximadamente 68% da radioatividade total e o ácido 2-carboxietanosulfônico aproximadamente 26%. Usando aqueles dados, é possível calcular uma relação metabólito-droga mãe da exposição de aproximadamente 0,1 seguinte a administrações IV e uma relação de 0.38 seguinte à administrações oral. Esta relação metabólito-droga mãe mais elevada da exposição seguinte à administração oral quando comparada a IV é consistente com um metabolismo de primeira passagem intestinal.

Tabela 13 Comparação da Exposição Sistêmica de 3APS e ácido

2-carboxietanosulfônico versus Radioatividade Total seguindo uma Administração IV e Oral Única de 14C-3APS em Ratos

IV

Animal	AUC _{0-∞} (nmol.h/mL)*		Radioatividade Total	% (3APS e ácido 2-carboxietanosulfônico)**	
	3APS	ácido 2-carboxietanosulfônico		% (ácido 2-carboxietanosulfônico)*	
1001	1528	105	1625	6.5	100.5
1002	1420	144	1588	9.1	98.5
1003	1591	184	1883	9.8	94.3
1004	1147	125	1266	9.9	100.5
Mean	1422	140	1591	8.8	98.4
±SD	196.2	33.7	253.0	1.60	2.93
%CV	13.8	24.1	15.9	18.1	2.98

AUC_{0-∞} expresso em nmol eq.h/mL para radioatividade total

* Calculado como [(# AUC_{0-∞} ácido 2-carboxietanosulfônico / AUC Radioatividade Total)*100]

** Calculado como [(AUC_{0-∞} 3 APS+ AUC_{0-∞} ácido 2-carboxietanosulfônico / AUC Radioatividade Total)*100]

PO

Animal	AUC _{0-∞} (nmol.h/mL)*		Radioatividade Total	% (3APS e ácido 2-carboxietanosulfônico)**	
	3APS	ácido 2-carboxietanosulfônico		% (ácido 2-carboxietanosulfônico)*	
3001	610	232	874	26.5	96.3
3002	539	153	714	21.4	96.9
3003	407	177	628	28.2	93.0
3004	471	229	781	29.3	89.6
Mean	507	198	749	26.4	94.0
±SD	87.4	39.1	104	3.49	3.37
%CV	17.3	19.8	13.9	13.2	3.59

AUC_{0-∞} expresso em nmol eq.h/mL para radioatividade total

* Calculado como [(# AUC_{0-∞} ácido 2-carboxietanosulfônico / AUC Radioatividade Total)*100]

** Calculado como [(AUC_{0-∞} 3 APS+ AUC_{0-∞} ácido 2-carboxietanosulfônico / AUC Radioatividade Total)*100]

Exemplo 4D: Parâmetros Farmacocinéticos Comparativos de 3APS e ácido 2-carboxietanosulfônico seguindo uma administração única Oral, Intravenosa e Portal de 3APS em ratos

10 O propósito deste estudo foi comparar o perfil farmacocinético de 3APS seguindo uma administração de dose única oral, intravenosa ou dentro da veia portal aos ratos Sprague-Dawley machos. As rotas de administração oral, intravenosa e portal foram selecionadas para determinar os

15 efeitos de primeira passagem intestinal e hepática no rato. Três grupos de 4 ratos Sprague-Dawley machos foram designados para receber uma dose única de 250 mg/kg de 3APS por rotas de

administração diferentes. Um grupo recebeu 3APS como uma administração IV em bólus (em água ou em solução salina isotônica), um grupo pela engorda oral (em água) e o último grupo através de um cateter na veia portal (em água ou
5 solução salina isotônica). As amostras de sangue foram coletadas por 24 horas seguindo a administração da dose. As concentrações do plasma de 3APS e do ácido 2-carboxietanosulfônico (o metabólito principal de 3APS) foram determinadas usando o método LC e MS/MS.

10 Seguindo a administração oral, as concentrações máximas do plasma (C_{max}) foram geralmente alcançadas dentro de 1 hora para 3APS e sua biodisponibilidade baseada no AUC_∞ foi calculada para ser aproximadamente 38%.

Os resultados obtidos confirmaram que há um metabolismo
15 importante de 3APS. Mais particularmente, baseado em uma comparação entre as exposições sistêmicas seguindo as administrações hepatoportais e intravenosas, o metabolismo de 3APS associado com a primeira passagem hepática foi estimado para ser 24%. Pela comparação entre as exposições sistêmicas
20 seguindo as administrações orais e hepatoportais, o metabolismo de 3APS associado com a primeira passagem intestinal foi estimado para ser 43%. Este estudo também mostrou que a administração oral de 3APS gerou 50% mais metabólito do que a administração intravenosa o que é
25 consistente com um metabolismo de primeira passagem intestinal.

Exemplo 5: Metabolismo in vitro de 3APS em cultura primária de neurônio de rato e em cultura organotípica de fatia de hipocampo

30 O metabolismo de 3APS foi também estudado *in vitro* em diferentes tipos de modelos celulares. Em alguns casos, o metabolismo de 3APS foi comparado com o aquele do ácido γ -amino butírico (GABA).

Os resultados obtidos demonstraram que a incubação de
35 3APS (400 μ M) em meios de cultura primários de neurônio de rato produziu o ácido 2-carboxietanosulfônico como um

metabólito. A conversão de 3APS ao ácido 2-carboxietanosulfônico era tempo-dependente e concentração-celular dependente. A incubação de 3APS (concentração inicial de 400 μ M) por seis dias em meio de cultura celular (contendo
5 800.000 células) produziu com 48 μ M de ácido 2-carboxietanosulfônico. Sob as mesmas condições experimentais, 5,4 μ M de ácido succínico foi detectado a partir de GABA (concentração inicial de 400 μ M).

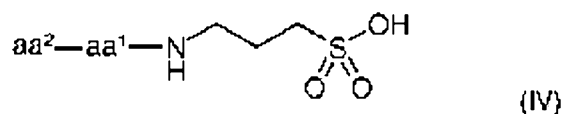
A conversão de 3APS ao ácido 2-carboxietanosulfônico nos
10 meios de cultura primários do neurônio foi significativamente inibida por vigabatrina, o último um clássico inibidor de GABA transaminase. Nialamida, um inibidor de monoamina oxidase, também reduziu a formação do ácido 2-carboxietanosulfônico (a partir de 3APS), mas em uma extensão
15 inferior. Em contraste, gabapentina (conhecido por aumentar a concentração de GABA no cérebro) não teve nenhum efeito significativo na conversão de 3APS ao ácido 2-carboxietanosulfônico.

Em outro modelo *in vitro* empregando cultura organotípica
20 de fatia de hipocampo, a conversão de 3APS ao ácido 2-carboxietanosulfônico foi tempo-dependente. Mais de 60% de 3APS foi convertido ao ácido 2-carboxietanosulfônico após uma incubação de 3 dias nos meios de cultura. O ácido 2-carboxietanosulfônico também foi detectado após a incubação
25 de 3APS em meios de cultura de hepatócitos humanos (HepG2).

Compreende-se que os exemplos e as modalidades descritos aqui são somente para propósitos ilustrativos e que várias modificações ou mudanças à luz dos mesmos serão sugeridas a
30 pessoas versadas na técnica e são para serem incluídas dentro do espírito e do alcance deste pedido e do escopo das reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

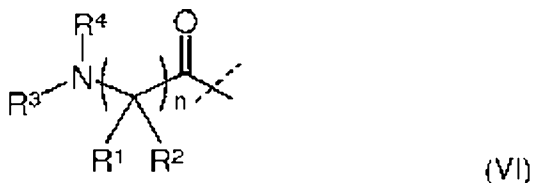
1. Composto, **caracterizado** pelo fato de ser de Fórmula IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

aa¹ é selecionado de resíduos de aminoácido de valina, lisina, leucina, serina, alanina, isoleucina, histidina e O-benzilserina, e

aa² é ausente ou um resíduo de Fórmula VI:



em que:

R¹ é selecionado do grupo consistindo em um grupo substituído ou não substituído selecionado a partir de alquila C₁-C₁₂, alquenila C₂-C₁₂, alquinila C₂-C₁₂, cicloalquila C₃-C₁₅;

R² é hidrogênio;

R³ é hidrogênio; ou R³ é uma ligação entre dois resíduos de aminoácido, quando dois resíduos de aminoácido estiverem presentes;

R⁴ é selecionado do grupo consistindo em H e de um grupo substituído ou não substituído selecionado a partir de alquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆; e

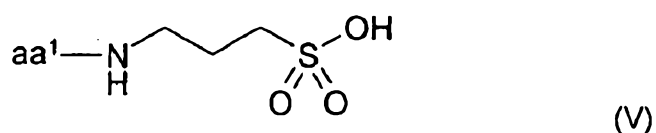
n é 1, 2 ou 3;

em que o termo substituído, quando associado a quaisquer um dos grupos mencionados acima, refere-se a um grupo substituído em uma ou mais posições com substituintes selecionados de aminos selecionados a partir de amino simples, mono e dialquilamino, mono e diarilamino e alquilarilamino, acilamino incluindo carbamoíla e ureído, aminocarbonila, mono e dialquilaminocarbonila, ciano, azido, halogênio, hidroxila,

nitro, trifluorometil, alquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcoxi C₁-C₆, arilóxi, benzilóxi, benzila, guanidina, imino e formila;

contanto que, quando R² é H e R³ é H ou uma ligação, R¹ não seja um grupo fenila -CH₂.

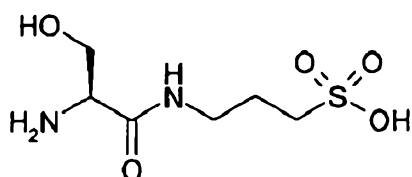
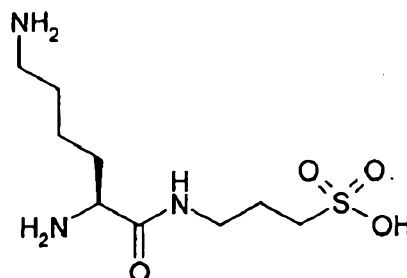
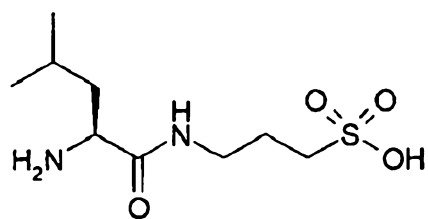
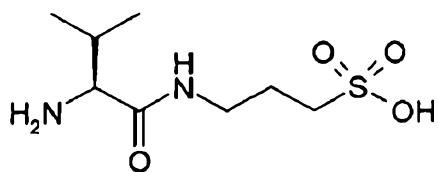
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser de Fórmula V, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

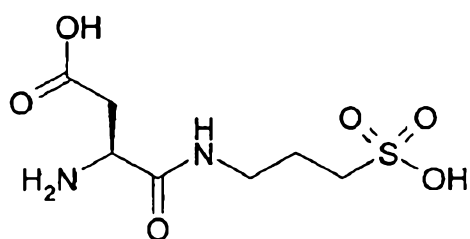
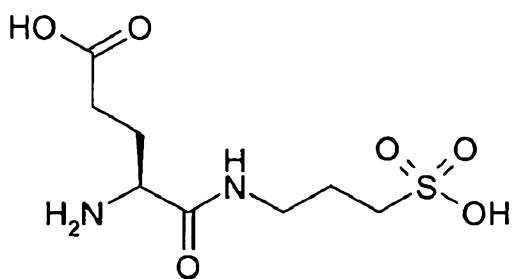
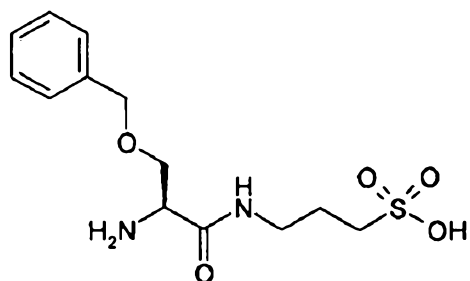
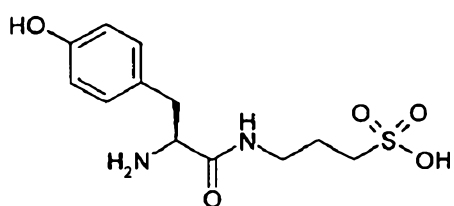
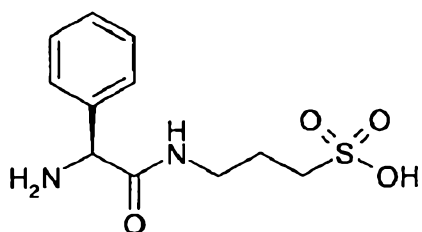
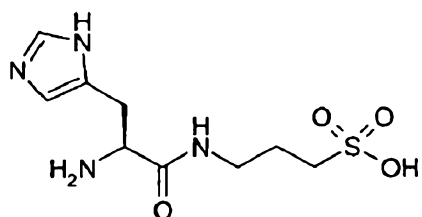
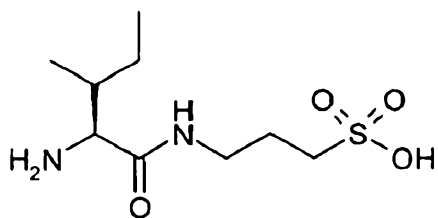
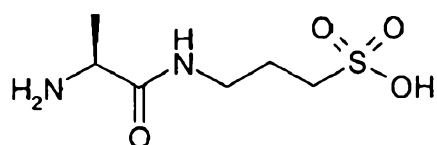
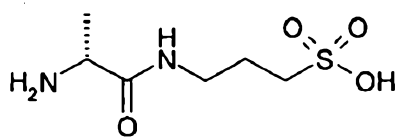


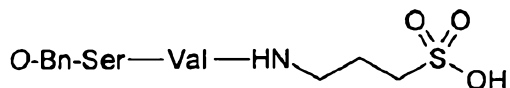
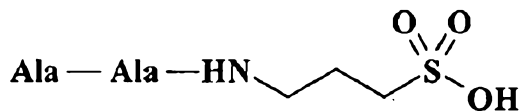
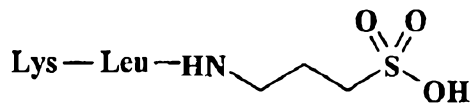
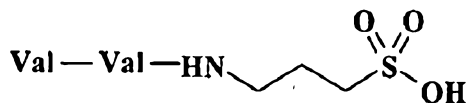
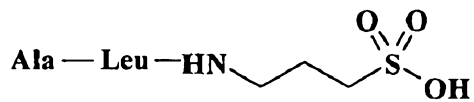
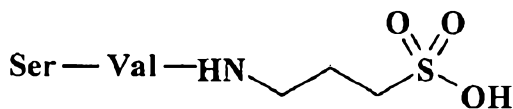
em que,

aa¹ é selecionado de resíduos de aminoácido de valina, lisina, leucina, serina, alanina, isoleucina, histidina e O-benzilserina.

3. Composto, **caracterizado** pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo em:

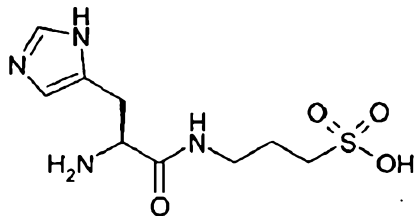
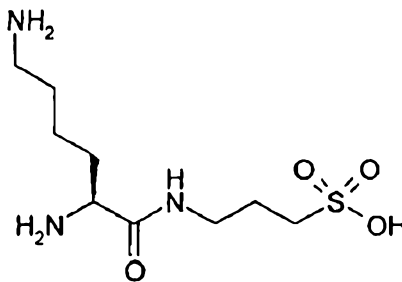
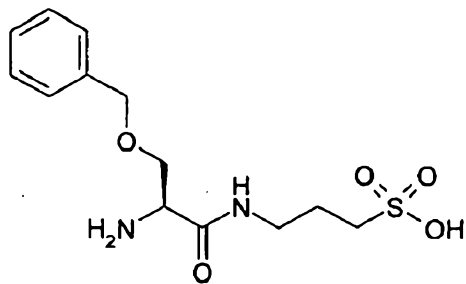
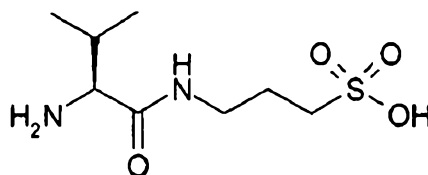
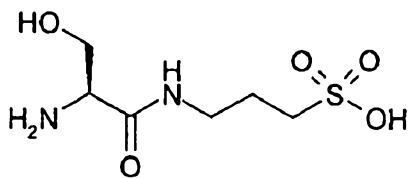






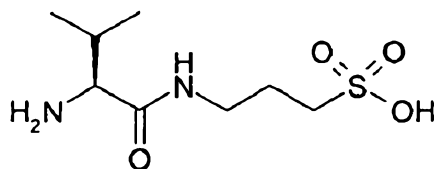
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:



e um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de ser:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

6. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável.