

(11) Número de Publicação: **PT 1853241 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 31/122** (2011.01) **A61P 25/16** (2011.01)

---

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

---

(22) Data de pedido: **2006.02.27**

(30) Prioridade(s): **2005.02.28 GB 0504103**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.11.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.09.14**  
**008/2012**

(73) Titular(es):

**SYNGENTA LIMITED**  
**EUROP.REG.CTR.PRIESTLEY RD.,SURREY**  
**RESEARCH PARK GUILDFORD SURREY GU2**  
**7YH** **GB**

(72) Inventor(es):

**JOHN ERNEST DOE** **GB**  
**NICHOLAS CRISPINIAN STURGEON** **GB**  
**KIM ZACHARY TRAVIS** **GB**

(74) Mandatário:

**MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA**  
**AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE 2-(2-NITRO-4-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-1,3-CICLOHEXANODIONA NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE PARKINSON**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE, ENTRE OUTROS, À UTILIZAÇÃO DE 2-(2-NITRO-4-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-1,3- CICLOHEXANODIONA (COMPOSTO 2), NO TRATAMENTO DE UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA, TAL COMO DOENÇA DE PARKINSON. A INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE À UTILIZAÇÃO DO COMPOSTO REPRESENTADO COMO COMPOSTO 2 OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, NO FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA, TAL COMO DOENÇA DE PARKINSON.

**RESUMO****"UTILIZAÇÃO DE 2-(2-NITRO-4-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-1,3-CICLOHEXANODIONA NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE PARKINSON"**

A presente invenção refere-se, entre outros, à utilização de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (composto 2), no tratamento de uma doença neurodegenerativa, tal como doença de Parkinson. A invenção também se refere à utilização do composto representado como composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma doença neurodegenerativa, tal como doença de Parkinson.

## DESCRIÇÃO

### **"UTILIZAÇÃO DE 2- (2-NITRO-4-TRIFLUOROMETILBENZOIL) -1, 3-CICLOHEXANODIONA NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE PARKINSON"**

A presente invenção refere-se, entre outros, à utilização de um inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenase (HPPD) no tratamento de doença neurodegenerativa. Mais especificamente, a invenção refere-se à utilização de um inibidor da HPPD numa quantidade que é eficaz para tratar doença de Parkinson. Numa forma de realização particular, o inibidor da HPPD é 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (composto 2).

As doenças neurodegenerativas afectam milhões de pessoas mundialmente. Em particular, a doença de Parkinson está a aumentar de prevalência devido ao crescente tempo de vida. A doença não é muito bem entendida, embora um aspecto chave seja o dano oxidativo, que resulta na perda dos neurónios dopaminérgicos da região de substância negra do cérebro e consequentes reduções da dopamina estriatal. Quando os níveis de dopamina estriatal diminuem em aproximadamente 80%, os sintomas da doença de Parkinson tornam-se evidentes. Tais sintomas aumentam de gravidade à medida que se perdem mais neurónios. Há numerosas publicações que proporcionam uma visão geral da doença. Publicações mais recentes proporcionam uma visão geral de tratamentos de pacientes sofrendo de doença de Parkinson.

Praticamente todo tratamento sintomático da doença envolve aumentar o fornecimento de dopamina ao cérebro ou por meio de administração sistémica de agonistas da dopamina. A própria dopamina não pode atravessar a barreira hematoencefálica (BBB) e o fármaco dominante utilizado é levodopa, o precursor imediato da dopamina, que pode prontamente atravessar a BBB. O tratamento com levodopa tem de ser suplementado com outros fármacos (por exemplo,

carbidopa) que inibem o metabolismo da levodopa em outras partes do corpo - isto reduz os efeitos secundários e aumenta e prolonga e estende a concentração de levodopa no plasma. Formulações de libertação lenta de levodopa são também utilizadas, porém a cinética de levodopa permanece longe de óptima. Após alguns anos de terapêutica de levodopa, durante os quais o paciente perdeu mais neurónios, a eficácia de levodopa é reduzida (referido clinicamente como "desgaste") e a margem terapêutica reduz-se ou desaparece. Os pacientes experimentam os sintomas Parkinsonianos antes da altura sua próxima dose ("estados off"), embora a dose não possa ser aumentada sem causar efeitos secundários, principalmente discinesia. Acredita-se que estes efeitos secundários sejam, numa extensão significativa, o resultado da rápida cinética de levodopa e do estímulo dopaminérgico pulsátil que esta causa. Agonistas do receptor de dopamina estão disponíveis na técnica e mais estão a ser desenvolvidos, porém sua potência é limitada. Tais agonistas parecem ser de utilização, principalmente, nos estágios iniciais de tratamento ou como adjuntos do tratamento com levodopa. Outras terapêuticas adjuntas ao tratamento com levodopa são também utilizadas e mais estão sendo desenvolvidas.

As investigações mais recentes sobre tratamentos têm como objectivo identificar maneiras de detectar a doença antes que se torne sintomática e tratá-la com "neuroprotectores". Se fossem completamente eficazes, estes preveniriam mais perda de neurónios e, assim, parariam a progressão da doença. No entanto, a detecção pré-sintomática está a revelar-se extremamente difícil. Para pacientes que já tenham sintomas, qualquer tratamento com neuroprotectores complementaria, em vez de os substituir, medicamentos para tratamento dos sintomas. Além disso, no momento, os neuroprotectores até agora somente resultam, na

melhor hipótese, num modesto atraso na progressão da doença, em vez de parar a doença.

Portanto, seria desejável que fosse proporcionado um agente farmacêutico que produzisse uma elevação constante dos níveis de dopamina cerebral em pacientes com doença de Parkinson. Este conceito é conhecido como estimulação dopaminérgica contínua. Assim, o tratamento seria mais eficaz do que a levodopa sistémica ou agonistas de dopamina e tal tratamento poderia manter sua eficácia por mais tempo, com menos efeitos secundários.

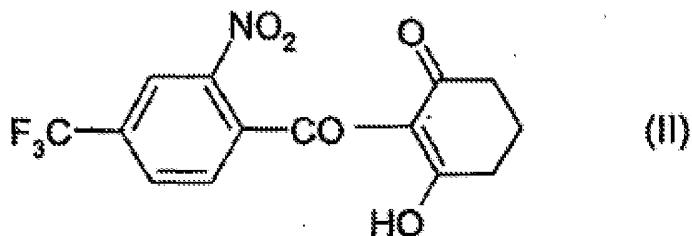
A presente invenção, portanto, procura proporcionar, entre outros, um agente farmacêutico para utilização no tratamento da doença de Parkinson, cujo agente farmacêutico supere e/ou melhore os problemas mencionados anteriormente.

Consequentemente, a presente invenção proporciona, entre outras coisas, composições e métodos para sua utilização para inibir a 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase em animais, de modo a que se consiga um aumento de levodopa e/ou da síntese da dopamina.

De acordo com a presente invenção, é proporcionada a utilização de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (composto 2) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma doença neurodegenerativa.

A presente invenção proporciona ainda a utilização, como foi descrita anteriormente, em que dita doença é doença de Parkinson.

Será apreciado que a 2-(2-Nitro-4-Trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona pode existir numa ou mais formas tautoméricas, uma das quais é mostrada na fórmula (II) (isto é, composto 2): e cujas formas são prontamente inter-convertíveis por tautomerismo de cetoenol.



(Composto 2)

Deve ser entendido que a invenção inclui a utilização de 2-(2-Nitro-4-Trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona em qualquer uma de tais formas tautoméricas ou uma mistura das mesmas.

A 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona é ácida e prontamente forma sais com uma ampla variedade de bases.

Sais particularmente adequados de 2-(2-Nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona, adequados para utilização como ingredientes activos em composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, incluem, por exemplo, sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, metal alcalino (tal como potássio ou sódio), metal alcalino terroso (tal como cálcio ou magnésio) e sais de amónio e sais com bases orgânicas que porporcionam catiões fisiologicamente aceitáveis (tais como sais com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina e morfolina).

A 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona pode ser obtida por meio de procedimentos convencionais de química orgânica já conhecidos para a produção de materiais estruturalmente análogos.

Assim, por exemplo, a 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona pode ser convenientemente obtida por reacção de cloreto de 2-nitro-4-trifluorometilbenzoila com cicloexano-1,3-diona, na presença de cianidrina acetona e uma base adequada, tal como trietilamina.

O próprio cloreto de 2-nitro-4-trifluorometilbenzoíla de partida pode ser obtido a partir do ácido benzóico correspondente, por exemplo, por reacção com cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo, como é descrito em *Reagents for Organic Synthesis*, (J Wiley e Sons, 1967; editores: Fieser L. F. e Fieser M.; Vol. 1, pp. 767 - 769) e é geralmente utilizado sem purificação especial.

De maneira similar pode ser obtido ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzóico, por exemplo, como é descrito por Haupstein et al. in *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, 76, 1051, ou por meio de um dos métodos gerais bem conhecidos do perito.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o medicamento compreende o composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um composto adicional que é também capaz de inibir a 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD) num animal.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito medicamento compreende um agonista da dopamina.

A presente invenção ainda proporciona a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito medicamento compreende levodopa e um inibidor da descarboxilase.

Num aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista da dopamina e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionado um kit que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da descarboxilase e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionado um kit que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da catecol-O-metil transferase e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionado um kit que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto adicional que também é capaz de inibir HPPD num animal e um meio para o a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto adicional que também é capaz de inibir HPPD num animal opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista da dopamina, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da descarboxilase, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da catecol-O-metil transferase, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo numa quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da descarboxilase, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional aspecto da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um neuroprotector, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um antagonista do receptor da adenosina (A<sub>2a</sub>), opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de istradefilina, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção ainda proporciona uma composição farmacêutica como foi descrita anteriormente, que está numa forma adequada para administração oral ou parentérica.

Numa forma de realização particular, a dita composição farmacêutica está em forma palatável, adequada para administração oral, seleccionada do grupo que consiste em comprimidos; pastilhas; cápsulas duras; suspensões aquosas;

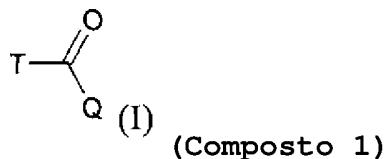
suspensões oleosas; emulsões; pós dispersíveis; grânulos dispersíveis; xaropes e elixires.

Numa forma de realização adicional, a dita composição farmacêutica destina-se a utilização oral e está na forma de cápsulas de gelatina dura ou mole.

Em ainda uma forma de realização adicional, a dita composição farmacêutica está numa forma adequada para administração parentérica.

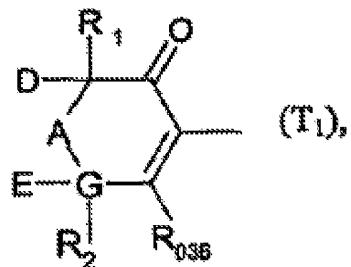
Num aspecto adicional da invenção é proporcionado a utilização de um composto capaz de inibir 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenase (HPPD) num animal no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento e/ou prevenção de uma doença neurodegenerativa.

Os inibidores de HPPD que são aplicáveis à presente invenção incluem compostos de fórmula I (o termo fórmula I pode ser intercambiado com composto 1):



em que:

T é Ti



em que:

G é C ou N em que quando G for N então somente um de E e R<sub>2</sub> estão presentes;

D é hidrogénio ou R<sub>3</sub>;

E é hidrogénio ou R<sub>4</sub>; ou

D e E juntos são alquíleno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> que podem ser mono- ou poli-substituídos por R<sub>6</sub>;

A é alquíleno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> que pode ser mono- ou poli-substituído por R<sub>5</sub>; ou A pode adicionalmente ser carbonilo, oxigénio ou -N- R<sub>7</sub>- quando D e E são diferentes de alquíleno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> são cada um independentemente dos outros hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogéneo, hidroxi, ciano, hidroxicarbonilo ou alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ou R<sub>2</sub> e R<sub>4</sub> juntamente formam uma cadeia de alquíleno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que pode ser interrompida por oxigénio e/ou carbonilo e/ou enxofre, com a condição de que os átomos de oxigénio e enxofre sejam separados por pelo menos um grupo metíleno; R<sub>7</sub> é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxicarbonilo ou alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

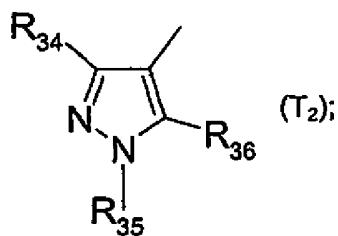
R<sub>036</sub> é hidroxi, O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, em que M<sup>+</sup> é um catião de metal alcalino ou catião de amónio, halogéneo, alquilsulfoniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniltio C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilsulfinilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilsulfonilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquiniltio C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilsulfinilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilsulfonilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(O)O, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)P(O)O, H(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)P(O)O, R<sub>037</sub>R<sub>038</sub>N, R<sub>039</sub>R<sub>040</sub>NNH, R<sub>041</sub>R<sub>042</sub>NC(O)O-, R<sub>043</sub>R<sub>044</sub>NC(O)NH-, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, alquenilcarboniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, alquinilcarboniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, cicloalquilcarboniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquiltiocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou alquiltiocarbamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, em que os grupos alquilo, alquenilo e alquinilo podem ser substituídos por halogéneo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou por ciano; ou

$R_{036}$  é fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilamino, fenilsulfoniloxi, benzoiloxi ou benzoil-alcoxi  $C_1-C_6$ , em que os grupos fenilo podem por sua vez ser substituídos uma ou mais vezes por halogéneo, nitro, ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  e/ou haloalcoxi  $C_1-C_4$ ,

ou  $R_{036}$  é um grupo  $Het_{07}$ -tio,  $Het_{08}$ -sulfinilo,  $Het_{09}$ -sulfonilo,  $Het_{010}-(CO)O$  ou  $Het_{011}-N(R_{047})$ ; em que  $Het_{07}$ ,  $Het_{08}$ ,  $Het_{09}$ ,  $Het_{010}$  e  $Het_{011}$  são cada um independentemente dos outros um sistema de anel bicíclico anelado ou monocíclico de cinco a dez membros que pode ser aromático ou parcialmente saturado e pode conter desde 1 até 4 heteroátomos escolhidos de azoto, oxigénio e enxofre, e cada sistema de anel pode conter não mais de dois átomos de oxigénio e não mais de dois átomos de enxofre, e o próprio sistema de anel pode ser substituído por alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$ , alquilsulfinilo  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , di(alquil  $C_1-C_4$ )aminosulfonilo, di(alquil  $C_1-C_4$ )amino, halogéneo, ciano, nitro ou por fenilo, e os substituintes no átomo de azoto no anel heterocíclico são diferentes de halogéneo;

$R_{037}$ ,  $R_{038}$ ,  $R_{039}$ ,  $R_{040}$ ,  $R_{041}$ ,  $R_{042}$ ,  $R_{043}$ ,  $R_{044}$  e  $R_{047}$  são cada um independentemente dos outros hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ; ou

$R_{037}$  e  $R_{038}$  juntos ou  $R_{039}$  e  $R_{040}$  juntos ou  $R_{041}$  e  $R_{042}$  juntos ou  $R_{043}$  e  $R_{044}$  juntos são pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino, que podem ser mono-ou poli-substituídos por grupos metilo; ou  $T$  é  $T_2$



em que

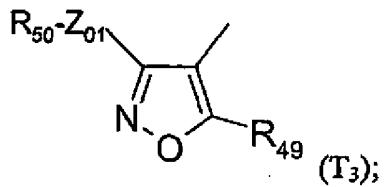
$R_{34}$  é hidrogénio, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6, alquenilo C2-C4, alquinilo C2-C4 ou benzilo, sendo possível para o grupo fenilo ser substituído uma ou mais vezes por alquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, alcoxi C3-C6, haloalcoxi C3-C6, halogéneo, ciano, hidroxi e/ou nitro;

$R_{35}$  é hidrogénio, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6, alquenilo C3-C4, alquinilo C3-C4 ou benzilo, sendo possível para o grupo fenilo ser substituído uma ou mais vezes por alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, halogéneo, ciano, hidroxi e/ou nitro;

$R_{36}$  é hidroxi,  $O^-M^+$ , em que  $M^+$  é um catião de metal alcalino ou catião de amónio, halogéneo, alquilsulfoniloxi C1-C12, amino, alquiltio C1-C4, alquilsulfinilo C1-C12, alquilsulfonilo C1-C12, haloalquiltio C1-C12, haloalquilsulfonilo C1-C12,  $C_1-C_{12}$ haloalquilsulfonilo, alcoxi C1-C6-alquiltio C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilsulfonilo C1-C6, alcoxi C1-C6- alquilsulfonilo C1-C6, alqueniltio C3-C12, alquenilsulfinilo C3-C12, alquenilsulfonilo C3-C12, alquiniltio C3-C12, alquinilsulfinilo C3-C12, alquinilsulfonilo C3-C12, alcoxicarbonil C1-C4-alquiltio C1-C4, alcoxicarbonil C1-C4- alquilsulfinilo C1-C4, alcoxicarbonil C1-C4-alquilsulfonilo C1-C4, (alcoxi C1-C4)<sub>2</sub>P(O)O, alquil C1-C4-(alcoxi C1-C4)P(O) O, H(C)-C<sub>4</sub>alcoxi)P(O)O,  $R_{37}R_{38}N$ ,  $R_{39}R_{40}NNH$ ,  $R_{41}R_{42}NC(O)O-$ ,  $R_{43}R_{44}NC(O)NH-$ , alquilcarboniloxi C1-C18, alquenilcarboniloxi C2-C18, alquinilcarboniloxi C2-C18, cicloalquilcarboniloxi C3-C6, alcoxicarboniloxi C1-C12, alquitiocarboniloxi C1-C12 ou alquitiocarbamoilo C1-C12, em que os grupos alquilo, alquenilo e alquinilo podem ser substituídos por halogéneo, alcoxi C1-C6, alquiltio C1-C6, alquilsulfinilo C1-C6, alquilsulfonilo C1-C6 ou por ciano; ou  $R_{36}$  é fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilamino, fenilsulfoniloxi, benzoiloxi ou

benzoil-alcoxi C1-C6, sendo possível para os grupos fenilo por sua vez serem substituídos uma ou mais vezes por halogéneo, nitro, ciano, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 e/ou haloalcoxi C1-C4, ou R<sub>36</sub> é um grupo Het<sub>7</sub>-tio, Het<sub>8</sub>-sulfinilo, Het<sub>9</sub>-sulfônico, Het<sub>10</sub>-(CO)O ou Het<sub>11</sub>-N(R<sub>47</sub>); em que Het<sub>7</sub>, Het<sub>8</sub>, Het<sub>9</sub>, Het<sub>10</sub> e Het<sub>11</sub> são cada um independentemente dos outros um sistema de anel bicíclico anelado ou monocíclico de cinco a dez membros que pode ser aromático ou parcialmente saturado e pode conter desde 1 até 4 heteroátomos escolhidos de azoto, oxigénio e enxofre, e cada sistema de anel pode conter não mais de dois átomos de oxigénio e não mais de dois átomos de enxofre, e o próprio sistema de anel pode ser substituído por alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alquiltio C1-C6, alquilsulfinilo C1-C6, alquilsulfônico C1-C6, di(alquil C1-C4)aminosulfônico, di(alquil C1-C4)amino, halogéneo, ciano, nitro ou por fenilo, e os substituintes no átomo de azoto no anel heterocíclico são diferentes de halogéneo;

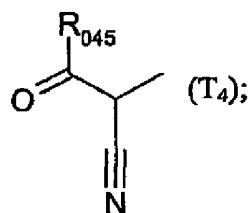
R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub>, R<sub>40</sub>, R<sub>41</sub>, R<sub>42</sub>, R<sub>43</sub>, R<sub>44</sub> e R<sub>47</sub> são cada um independentemente dos outros hidrogénio ou alquilo C1-C6; ou R<sub>37</sub> e R<sub>38</sub> juntos ou R<sub>39</sub> e R<sub>40</sub> juntos ou R<sub>41</sub> e R<sub>42</sub> juntos ou R<sub>43</sub> e R<sub>44</sub> juntos são pirrolidino, piperidino, morfolino ou tiomorfolino, que podem ser mono-ou poli-substituídos por grupos metilo; ou T é T<sub>3</sub>



em que

R<sub>49</sub> é alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6 ou cicloalquilo C3-C6 substituídos com halo; Z<sub>01</sub> é um ligação química, S, SO ou SO<sub>2</sub>; ou -CO<sub>2</sub>-

$R_{50}$  é hidrogénio ou alquíleno C1-C3 que pode ser substituído pelos seguintes substituintes: halogéneo, hidroxi, alcoxi C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6, (3-oxetanil)-oxi, (3-oxetanil)-oxi substituído com alquil C1-C6, benziltio, benzilsulfinilo, benzilsulfônico, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo ou fenilsulfônico, sendo possível para os grupos que contêm fenilo e benzilo por sua vez serem substituídos por um ou mais grupos alquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, alcoxi C3-C6, haloalcoxi C3-C6, halogéneo, ciano, hidroxi e/ou nitro; ou  $R_{50}$  é fenilo, sendo possível para o grupo que contém fenilo por sua vez ser substituídos por um ou mais grupos alquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, alcoxi C3-C6, haloalcoxi C3-C6, halogéneo, ciano, hidroxi e/ou nitro, ou  $R_{50}$  é cicloalquilo C3-C6, alcoxi C3-C6- ou cicloalquilo C3-C6 substituído com alquil C1-C6, 3-oxetanilo ou 3-oxetanilo substituído com alquil C1-C6; ou T é  $T_4$



em que

$R_{045}$  é alquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, cicloalquilo C3-C6 ou cicloalquilo C3-C6 substituídos com halo; e seus sais isómeros e enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis.

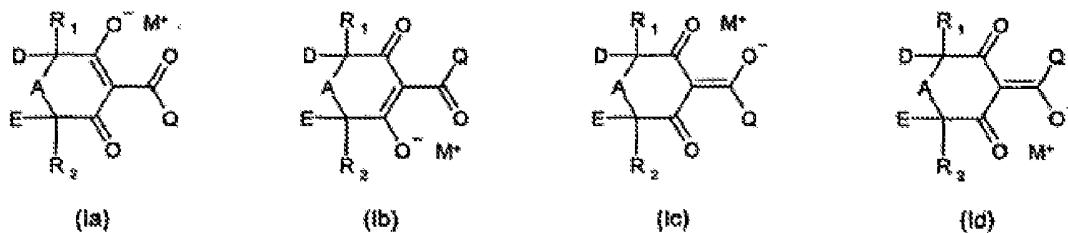
Os compostos de fórmula I também incluem os sais que tais compostos são capazes de formar com aminas, bases de metal alcalino e metal alcalino terroso ou bases de amónio quaternário. Entre os hidróxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso como formadores de sal, menção especial deve ser feita dos hidróxidos de lítio, sódio, potássio,

magnésio e cálcio, porém especialmente os hidróxidos de sódio e potássio.

Exemplos de aminas adequadas para formação de sal de amónio incluem amónia bem como alquilaminas C1-C18 primárias, secundárias e terciárias, hidroxialquilaminas C1-C4 e alcoxialquilaminas C2-C4, por exemplo, metilailina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, os quatro isómeros de butilamina, n-amilamina, isoamilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilexilamina, metilnonil amina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etileptilamina, etiloctilamina, hexileptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, di-n-amilamina, diisoamilamina, diexil amina, dieptilamina, dioctilamina, etanolamina, n-propanolamina, isopropanolamina, N,N-dietanolamina, N-etilpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, n-butenil -2-amina, n-pentenil-2-amina, 2,3-dimetilbutenil-2-amina, dibutenil-2-amina, n-hexenil -2-amina, propilenediamina, trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, triisopropilamina, tri-n-butilamina, triisobutilamina, tri-sec-butilamina, tri-n-amilamina, metoxietilamina e etoxietilamina; aminas heterocíclicas, por exemplo piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina e azepina; arilaminas primárias, por exemplo anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, o-, m- e p-toluidinas, feníleno diaminas, benzidinas, naftilaminas e o-, m- e p-cloroanilinas; porém especialmente trietil amina, isopropilamina e diisopropilamina.

Por causa dos compostos de fórmula I em que T e T1 são preferivelmente em formas enolisadas de fórmulas Ia, Ib, Ic

e Id, em que M é hidrogénio ou ião metálico ou um ião amónio.



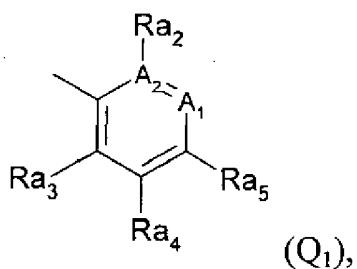
Uma vez que os compostos de fórmula I podem também conter átomos de carbono assimétricos, por exemplo, no caso do átomo de carbono contendo R<sub>1</sub>, D e A, todas as formas estereoisoméricas são também incluídas.

O substituinte orgânico Q pode ser um substituinte inerte de qualquer estrutura desejada, desde que os compostos de Fórmula I retenham sua ação como inibidores HPPD em animais. Tais testes destes compostos podem ser levados a cabo de acordo com os métodos experimentais descritos no presente documento.

Q é preferivelmente um grupo fenilo, piridilo ou heteroarilo mono ou poli-substituído, especialmente derivados de 2-benzoíla, 2-isonicotinoíla e 2-nicotinoíla, o padrão de substituição desses grupos sendo livremente seleccionáveis, desde que os compostos de fórmula I retenham sua acção como inibidores de HPPD em animais.

Numa forma de realização particular, os ditos inibidores de HPPD são compostos de fórmula I em que

## Que é Qi



em que

$A_1$  ou  $A_2$  são independentemente escolhidos de metina,  $C(Ra_1)$  ou  $N(O)p$ ; (em que preferentemente pelo menos um de  $A_1$  ou  $A_2$  é metina p é 0 ou 1;

$Ra_1$  é hidrogénio, alquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alqueniloxi C3-C6, haloalqueniloxi C3-C6, alquiniloxi C3-C6, alquilcarboniloxi C1-C4, alquilsulfoniloxi C1-C4, tosiloxi, alquiltio C1-C4, alquilsulfinilo C1-C4, alquilsulfonilo C1-C4, alquilamino C1-C4, di-alquilamino C1-C4, alcoxicarbonilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, formilo, ciano, halogéneo, fenilo ou fenoxi; sendo possível para o fenilo por sua vez ser substituído por alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou por nitro; ou  $Ra_1$  é um sistema de anel monocíclico de três a dez membros ou, juntos com  $Ra_2$  ou  $Ras$ , sistema de anel mono ou bicíclico anelado que pode ser interrompido por oxigénio, enxofre, SO,  $SO_2$ ,  $NRa_6$ , carbonilo e/ou por = $NRa_7$ , o sistema de anel, a menos que seja anelado, sendo ligado ao átomo de carbono do substituinte  $A_1$  directamente ou por meio de um grupo alquíleno C1-C4,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2N(alquil C1-C4)-$ ,  $-CH_2S-$ ,  $-CH_2SO-$  ou  $-CH_2SO_2-$ , e o sistema de anel pode conter não mais de dois átomos de oxigénio e não mais de dois átomos de enxofre, e o próprio sistema de anel pode ser mono-, di- ou tri-substituídos por alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, haloalquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquinilo C2-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alqueniloxi C3-C6, alquiniloxi C3-C6, alquiltio C1-C6, haloalquiltio C1-C6, alqueniltio C3-C6, halo-alqueniltio C3-C6, alquiniltio C3-C6, alcoxi C1-C4-alquiltio C1-C2, alcoxicarbonil C1-C4-alquiltio C1-C2, ciano-alquiltio C1-C4, alquilsulfinilo C1-C6, haloalquilsulfinilo C1-C6, alquilsulfonilo C1-C6, haloalquilsulfonilo C1-C6, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C1-C2, di (C1-C2alquil)aminosulfonilo, di(alquil C1-C4)amino, halogéneo,

ciano, nitro, fenilo e/ou benziltio, sendo possível para o fenilo e benziltio por sua vez ser substituído no anel fenilo por alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou por nitro, e substituintes no átomo de azoto no anel heterocíclico são diferentes de halogéneo;

ou Ra<sub>1</sub> é o grupo -X<sub>5</sub>-X<sub>7</sub> ou o grupo -X<sub>6</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>7</sub>; em que X<sub>6</sub> é uma cadeia de alquíleno C1-C6, alqueníleno C3-C6 ou alquiníleno C6-C6 que pode ser mono- ou poli-substituída por halogéneo e/ou por X<sub>8</sub>, as ligações insaturadas da cadeia não sendo ligada directamente ao substituinte X<sub>5</sub>; X<sub>8</sub> é hidroxi, alcoxi C1-C6, cicloalquiloxi C3-C6, alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6 ou alquilsulfoniloxi C1-C2;

X<sub>5</sub> é oxigénio, -O(CO)-, -(CO)O-, -O(CO)O-, -N(alquil C1-C4)-O-, -O-N(alquil C1-C4)-, tio, sulfônico, sulfonílico, -SO<sub>2</sub>N (alquil C1-C4)-, -N(alcoxi C1-C4)SO<sub>2</sub>-, -N(alquil C1-C4)SO<sub>2</sub>-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquil)SO<sub>2</sub>- ou -N(alquil C1-C4)-; Ra<sub>6</sub> é hidrogénio, alquilo C1-C4, alquiltio C1-C4-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>carbonílico, alquil C1-C4sulfinil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>carbonílico, alquil C1-C4sulfônico-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>carbonílico, alcoxícarbonílico C1-C4, alquilcarbonílico C1-C4, fenilcarbonílico ou fenilo, sendo possível para os grupos fenilo por sua vez serem substituídos por alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, haloalcoxi C1-C4, alquilcarbonílico C1-C4, alcoxícarbonílico C1-C4, alquilamino C1-C4, di-alquilamino C1-C4, alquil C1-C4-S-, alquil C1-C4-SO-, alquil C1-C4-SO<sub>2</sub>, alquil C1-C4-S(O)<sub>2</sub>O, haloalquil C1-C4-S-, haloalquil C1-C4-SO, haloalquil C1-C4-SO<sub>2</sub>, haloalquil C1-C4-S(O)<sub>2</sub>O, alquil C1-C4-S (O)<sub>2</sub>NH, alquil C1-C4-S(O)<sub>2</sub>N(alquil C1-C4), halogéneo, nitro ou por ciano; Ra<sub>7</sub> é alquilo C1-C4;

Ra<sub>2</sub> é hidrogénio, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, haloalquenilo C2-C6, vinilo substituídos por C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alcoxícarbonílico ou por fenilo, alquinílico C2-C6, haloalquinílico C2-C6, etinílico substituído por

trimetilsililo, hidroxi, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alcoxi, alcoxcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ou por fenilo, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> substituídos com halo, alcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>sulfinil-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>sulfonil-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxcarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxcarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>carbonil- alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxcarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benzil-S-, benzil-SO-, benzil-SO<sub>2</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino, di- C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino-sulfonilo, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino)sulfonilo, benziloxi, benzilo, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo ou fenilsulfonilo, sendo possível para os grupos que contêm fenilo por sua vez serem substituídos por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogéneo, ciano ou por nitro, ou Ra<sub>2</sub> é OS-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OS-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, carbamoilo, alcoxcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, formilo, halogéneo, rodano, amino, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilcarboniloxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxcarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>xi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CrC<sub>4</sub>rhodano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benzoiloxi- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>oxiranilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltiocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou formil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou Ra<sub>2</sub> é um sistema de anel bicíclico anelado ou monocíclico de cinco a dez membros que

pode ser aromático ou parcialmente saturado e pode conter desde 1 até 4 heteroátomos escolhidos de azoto, oxigénio e enxofre, o sistema de anel sendo ligado ao anel piridina por meio de um grupo alquíleno C1-C4, -CH=CH-, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N (alquil C1-C4)-, -CH<sub>2</sub>SO- ou -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, e cada sistema de anel pode conter não mais de dois átomos de oxigénio e não mais de dois átomos de enxofre, e o próprio sistema de anel podem ser mono-, di- ortri-substituído por alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C3-C6, haloalquenilo C3-C6, alquinilo C3-C6, haloalquinilo C3-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alqueniloxi C3-C6, alquiniloxi C3-C6, mercapto, alquiltio C1-C6, haloalquiltio C1-C6, alqueniltio C3-C6, haloalqueniltio C3-C6, alquiniltio C3-C6, alcoxialquiltio C2-C5, acetilalquiltio C3-C5, alcoxicalbonilalquiltio C3-C6, cianoalquiltio C2-C4, alquilsulfinilo C1-C6, haloalquilsulfinilo C1-C6, alquilsulfonilo C1-C6, haloalquilsulfonilo C1-C6, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C1-C2, di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquil)aminosulfonilo, di(alquil C1-C4)amino, halogéneo, ciano, nitro, fenilo e/ou por benziltio, sendo possível para o fenilo e benziltio por sua vez serem substituídos no anel fenilo by alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou by nitro, e substituintes on o átomo de azoto no anel heterocíclico são diferentes de halogéneo;

ou Ra<sub>2</sub> é o grupo -X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> ou o grupo -X<sub>2</sub>-X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub>; em que X<sub>2</sub> é uma cadeia alquíleno C1-C6, alqueníleno C3-C6 ou alquiníleno C6-C6 que pode ser mono- ou poli-substituída por halogéneo ou por X<sub>4</sub>, as ligações insaturadas da cadeia não sendo ligadas directamente ao substituinte X<sub>1</sub>;

X<sub>4</sub> é hidroxi, alcoxi C1-C6, cicloalquiloxi C3-C6, alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6 ou alquilsulfoniloxi C1-C2;

X<sub>1</sub> é oxigénio, -O(CO)-, -(CO)O-, -O(CO)O-, -N(alquil C1-C4)-O-, -O-N(alquil C1-C4)-, tio, sulfinilo, sulfonilo, -

$\text{SO}_2\text{N}$  (alquil C1-C4)-, -N(alquil C1-C4) $\text{SO}_2-$ , -N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquil) $\text{SO}_2-$  ou-N(alquil C1-C4)-;

X<sub>3</sub> e X<sub>7</sub> são cada um independentemente do outro um grupo alquilo C1-C8, alquenilo C3-C6 ou alquinilo C3-C6 que é mono- ou poli- substituído pelos seguintes substituintes: halogéneo, hidroxi, amino, formilo, nitro, ciano, mercapto, carbamoilo, alcoxi C1-C6, alcoxcarbonilo C1-C6, alquenilo C2-C6, haloalquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquinilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, cicloalquilo C3-C6 substituídos com halo, alqueniloxi C3-C6, alquiniloxi C3-C6, haloalcoxi C1-C6, haloalqueniloxi C3-C6, cianoalcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alcoxi C1-C6- alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C1-C6-alcoxi C1-C6, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilsulfinil-alcoxi C1-C6, alquilsulfonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6carbonil-alcoxi C1-C6, alcoxcarbonilo C1-C6, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilcarbonilo, alquiltio C1-C6, alquilsulfinilo C1-C6, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo, haloalquiltio C1-C6, haloalquilsulfinilo C1-C6, haloalquilsulfonilo C1-C6, haloalquilsulfinilo C1-C6, oxiranilo, que podem por sua vez ser substituídos por alquilo C1-C6, (3-oxetanil)-oxi, que podem por sua vez ser substituídos por alquilo C1-C6, benziltio, benzilsulfinilo, benzilsulfonilo, alquilamino C1-C6, di(alquil C1-C6) amino, alquil C1-C4-S(O)<sub>2</sub>O, alquil C1-C4-N(alquil C1-C4) $\text{SO}_2-$ , rodano, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo e/ou fenilsulfonilo;

sendo possível para os grupos que contêm fenilo ou benzilo por sua vez serem substituídos por um ou mais alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, halogéneo, ciano, hidroxi e/ou nitro grupos, ou X<sub>3</sub> e X<sub>7</sub> são cada um independentemente do outro fenilo que podem ser substituídos uma ou mais vezes por alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, halogéneo, ciano, hidroxi e/ou nitro; ou

X<sub>3</sub> e X<sub>7</sub> são cada um independentemente do outro cicloalquilo C3-C6, alcoxi C1-C6- ou cicloalquilo C3-C6 substituído com

alquilo C1-C6, 3-oxetanilo ou 3-oxetanilo substituído com alquilo C1-C6; ou X<sub>3</sub> e X<sub>7</sub> são cada um independentemente do outro um sistema de anel bicíclico anelado ou monocíclico de cinco a dez membros que pode ser aromático ou saturado ou parcialmente saturado e pode conter desde 1 até 4 heteroátomos escolhidos de azoto, oxigénio e enxofre, o sistema de anel sendo ligado ao substituinte X<sub>1</sub> ou X<sub>5</sub> directamente ou por meio de um grupo alquíleno C1-C4, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquíleno C1-C4, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquíleno C1-C4, -N(alquil C1-C4)-alquíleno C1-C4, -SO-alquíleno C1-C4 ou -SO<sub>2</sub>-alquíleno C1-C4, e cada sistema de anel pode conter não mais de dois átomos de oxigénio e não mais de dois átomos de enxofre, e o próprio sistema de anel pode ser mono-, di- ou tri-substituído por alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, haloalquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquinilo C2-C6, alcoxi C1-C6, hidroxi, haloalcoxi C1-C6, alqueniloxi C3-C6, alquiniloxi C3-C6, mercapto, alquiltio C1-C6, haloalquiltio C1-C6, alqueniltio C3-C6, haloalqueniltio C3-C6, alquiniltio C3-C6, alcoxialquiltio C2-C5, acetilalquiltio C3-C5, alcoxicarbonilalquiltio C3-C6, cianoalquiltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C1-C6, haloalquilsulfinilo C1-C6, alquilsulfonilo C1-C6, haloalquilsulfonilo C1-C6, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C1-C2, di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquil)-aminosulfonilo, di(alquil C1-C4)amino, halogéneo, ciano, nitro, fenilo e/ou por benziltio, sendo possível para o fenilo e benziltio por sua vez serem substituídos no anel fenilo por alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou por nitro, e os substituintes no átomo de azoto no anel heterocíclico são diferentes de halogéneo; Ra<sub>3</sub> é hidrogénio, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, haloalquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquinilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alquiltio C1-C6,

alquilsulfinilo C1-C6, alquilsulfonilo C1-C6, haloalquiltio C1-C6, haloalquilsulfinilo C1-C6, haloalquilsulfonilo C1-C6, alquilamino C1-C6, di-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino, alquilamino C1-C6sulfonilo, di-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquilaminosulfonilo, fenilo, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo ou fenoxi, sendo possível para o fenilo por sua vez ser substituído por alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou por nitro, ou Ra<sub>3</sub> é -N(alquil C1-C4)-S-alquilo C1-C4, -N(alquil C1-C4)-SO- alquilo C1-C4, -N(alquil C1-C4)-SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C4, ciano, halogéneo, amino, alcoxi C1-C4-alquilo C1-C4, alquil C1-C4-S-alquilo C1-C4, alquil C1-C4-SO-alquilo C1-C4 ou alquil C1-C4-SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C4;

Ra<sub>4</sub> é hidrogénio, alquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alqueniloxi C3-C6, haloalqueniloxi C3-C6, alquiniloxi C3-C6, alquilcarboniloxi C1-C4, alquilsulfoniloxi C1-C4, tosiloxi, alquiltio C1-C4, alquilsulfinilo C1-C4, alquilsulfonilo C1-C4, alquilamino C1-C4, di-alquilamino C1-C4, aloxicarbonilo C1-C4, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloakilo, formilo, ciano, halogéneo, fenilo ou fenoxi, sendo possível para o fenilo por sua vez ser substituído por alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou por nitro;

ou Ra<sub>4</sub> é um sistema de anel monocíclico de cinco a dez membros ou, com Ra<sub>3</sub>, sistema de anel bicíclico anelado que pode conter desde 1 até 4 heteroátomos escolhidos de azoto, oxigénio e enxofre, o sistema de anel, a menos que seja anelado, sendo ligado ao anel que contém o substituinte A directamente ou por meio de um alquíleno C1-C4, -CH=CH-, -C<sup>+</sup>C-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N (alquil C1-C4)-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>SO- ou -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>- grupo, e o sistema de anel pode conter não mais de dois átomos de oxigénio e não mais de dois átomos de enxofre, e o próprio sistema de anel pode ser mono-, di- ou tri-substituído por alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, haloalquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6,

haloalquinilo C2-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alqueniloxi C3-C6, alquiniloxi C3-C6, alquiltio C1-C6, haloalquiltio C1-C6, alqueniltio C3-C6, haloalqueniltio C3-C6, alquiniltio C3-C6, alcoxi C1-C4-alquiltio C1-C2, alquil C1-C4carbonil-alquiltio C1-C2, alcoxcarbonil C1-C4-alquiltio C1-C2, ciano-C<sub>10</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, alquilsulfinilo C1-C6, haloalquilsulfinilo C1-C6, alquilsulfonilo C1-C6, haloalquilsulfonilo C1-C6, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C1-C2, di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquil)aminosulfonilo, di(alquil C1-C4)amino, halogéneo, ciano, nitro, fenilo e/ou por benziltio, sendo possível para o fenilo e benziltio por sua vez ser substituído no anel fenilo por alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou by nitro, e substituintes no átomo de azoto no anel heterocíclico são diferentes de halogéneo; Ra<sub>5</sub> é hidrogénio, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, haloalquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquinilo C2-C6; cicloalquilo C3-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alquiltio C1-C6, alquilsulfinilo C1-C6, alquilsulfonilo C1-C6, haloalquiltio C1-C6, haloalquilsulfinilo C1-C6, haloalquilsulfonilo C1-C6, alquilamino C1-C6, di- alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C1-C6sulfonilo, di- alquilaminosulfonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo ou fenoxi, sendo possível para o fenilo por sua vez to ser substituídos por alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou por nitro, ou Ra<sub>5</sub> é -N(alquil C1-C4)-S-alquilo C1-C4, -N(alquil C1-C4)-SO-alquilo C1-C4, -N(alquil C1-C4)-SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C4, ciano, halogéneo, amino, alcoxi C1-C4-alquilo C1-C4, alquil C1-C4-S-alquilo C1-C4, alquil C1-C4-SO-alquilo C1-C4 ou alquil C1-C4-SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C4, e sais/N-óxidos/isómeros/enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis daqueles compostos.

Os grupos alquilo que aparecem nas definições de substituintes anteriores podem ser de cadeia linear ou ramificada e são, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo ou terc-butilo. Os radicais alcóxi, alquenilo e alquinilo são derivados dos radicais alquilo mencionados. Os grupos alquenilo e alquinilo podem ser mono ou poli-insaturados. Alcóxi é, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi ou terc-butóxi. Alcoxcarbonilo é, por exemplo, metoxi carbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, iso butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo ou terc-butoxi carbonila; preferivelmente metoxicarbonilo ou etoxicarbonil.

Halogéneo é geralmente flúor, cloro, bromo ou iodo. O mesmo é também verdadeiro do halogênio conjuntamente com outros significados, tais como haloalquilo ou halofenilo.

Os grupos haloalquilo que têm um comprimento de cadeia de 1 a 6 átomos de carbono são, por exemplo, fluoro metilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroprop-2-ilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo e 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoro etilo, heptafluoro-n-propilo e perfluoro-n-hexilo.

Os grupos alquenilo e alquinilo podem ser mono ou poliinsaturados, de modo que as cadeias de alquilo, alquenilo e alquinilo que têm uma ou mais duplas ou tripla ligações são também incluídas. Alquenilo é, por exemplo, vinilo, alilo, isobuten-3-ilo,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  ou  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ . A alquinilo preferida é, por exemplo, propargilo, e uma alenilo preferida é  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2-$ .

Uma cadeia alquileno pode também ser substituída por um ou mais grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, especialmente por grupos

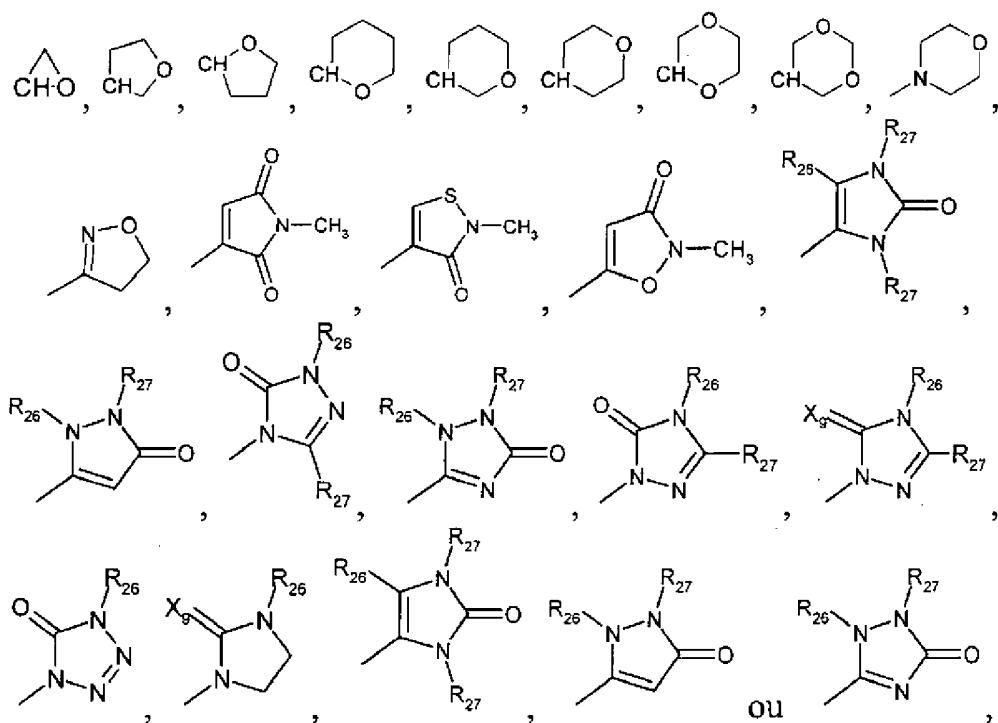
metilo. Tais cadeias de alquíleno e grupos alquíleno são preferivelmente não substituídos. O mesmo se aplica também a todos os grupos contendo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, oxacicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, tiacicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, dioxacicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, ditiacicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> ou oxatiacicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que ocorrem, por exemplo, também como parte dos sistemas de anéis heterocíclicos contendo oxigénio e enxofre dos radicais Ra<sub>1</sub> e Ra<sub>2</sub>.

Uma ponte alquíleno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueníleno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alquiníleno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, que pode ser interrompida por oxigénio, -N(C<sub>i</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-, enxofre, sulfinilo e/ou sulfonilo, ou em X<sub>2</sub> ou X<sub>6</sub> no sentido de uma cadeia de alquíleno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueníleno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ou alquiníleno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que podem ser mono ou poli-substituída por halogéneo e/ou por X<sub>4</sub> ou X<sub>8</sub>, e em que as ligações insaturadas da cadeia não são ligadas directamente ao substituinte X<sub>1</sub> ou X<sub>5</sub>, são para ser entendidas como sendo, por exemplo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(C<sub>1</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH-, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)S<sub>0</sub><sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -N(S<sub>0</sub><sub>2</sub>ME)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(O)NH- ou -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>-. Uma cadeia alqueníleno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, que pode ser não interrompida ou interrompida por oxigénio, é desta maneira para ser entendida como sendo, por exemplo, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- OU -CH=CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, e a cadeia de alquiníleno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, que pode ser não interrompida ou interrompida por oxigénio é para ser entendida como sendo, por exemplo, -C≡C-, -C≡CCH<sub>2</sub>-, -C=CCH<sub>2</sub>O-, -C≡CCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- OU -OO≡CCH<sub>2</sub>-.

Um sistema de anéis mono ou bicíclico de três a dez membros Ra<sub>1</sub> ou Ra<sub>2</sub>, que pode ser interrompido uma vez ou até três vezes, seleccionado de oxigénio, enxofre, S(O), SO<sub>2</sub>, N(Ra<sub>6</sub>), carbonilo e C(=NORa<sub>7</sub>) e que é ligado ao átomo

de carbono do substituinte A1 ou ao grupo Q1 ou Q2 directamente ou por meio de uma ponte alquíleno C1-C<sub>4</sub>, alqueníleno C1-C<sub>4</sub> ou alquiníleno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, que pode ser interrompida por oxigénio, -N(Ci-C<sub>4</sub>alquil)-, enxofre, sulfmilo e/ou sulfônilo, deve ser entendido como sendo, por exemplo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 1-propil-1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-1-ilo; 3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 3-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3-metil-5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1-metil-1H-pirrol-3-ilo, 2-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 3-furanilo, 5-metil-2-thienilo, 2-thienilo, 3-thienilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1-metil-1H-imidazol-5-ilo, 4-metil-2-oxazolilo, 5-metil-2-oxazolilo, 2-oxazolilo, 2-metil-5-oxazolilo, 2-metil-4-oxazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 3-metil-4-isotiazolilo, 3-metil-5-isotiazolilo, 5-metil-3-isotiazolilo, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-metil-3-furazanilo, 3-furazanilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,3-tdiazol-4-ilo, 1,2,3-tdiazol-4-ilo, 3-metil-1,2,4-tdiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-tdiazol-3-ilo, 4-metil-1,2,5-tdiazol-3-ilo, 5-metil-1,3,4-tdiazol-2-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-metil-2H-

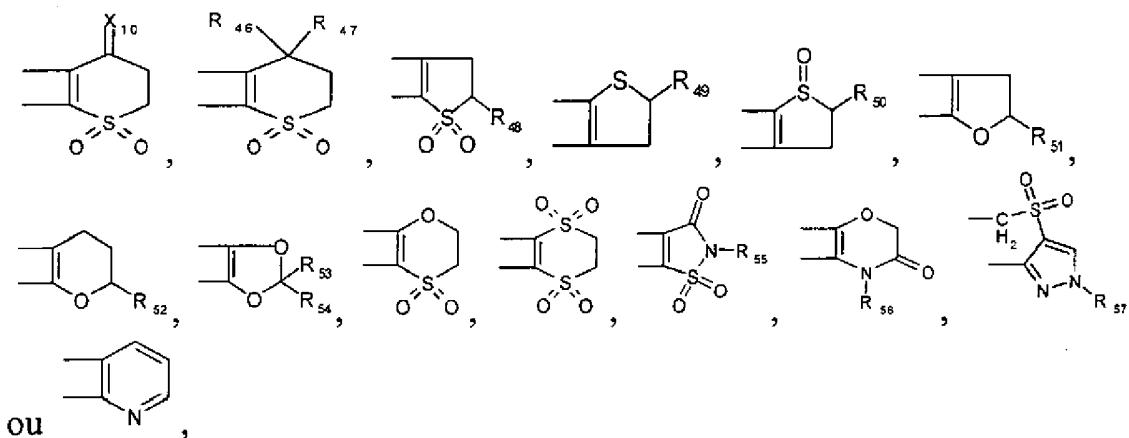
tetrazol-2-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, 2-piridinilo, 6-metil-2-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridinilo, 6-metil-3-piridazinilo, 5-metil-3-piridazinilo, 3-piridazinilo, 4,6-dimetil-2-pirimidinilo, 4-metil-2-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 2-metil-4-pirimidinilo, 2-cloro-4-pirimidinilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-metil-5-pirimidinilo, 6-metil-2-pirazinilo, 2-pirazinilo, 4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-ilo, 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 4-metil-1,3,5-triazin-2-ilo, 3-metil-1,2,4-triazin-5-ilo, 3-metil-1,2,4-triazin-6-ilo,



em que cada R<sub>26</sub> é metilo, cada R<sub>27</sub> independentemente é hidrogénio, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquistio ou trifluorometilo, e X<sub>9</sub> é oxigénio ou enxofre.

Um outro sistema de anéis monocíclico ou bicíclico anelado (fundido-sobre), que é formado, por exemplo, por dois substituintes adjacentes Ra<sub>1</sub> e Ra<sub>2</sub> ou Ra<sub>1</sub> e Ra<sub>5</sub> e que não é interrompido ou é interrompido uma vez ou até três vezes, seleccionado de oxigénio, enxofre, S(O), SO<sub>2</sub>, -

$N(R_{A_6})-$ , carbonilo e  $C(=NOR_{A_7})$  e que pode ser adicionalmente substituído por um ou mais substituintes, pode ser adicionalmente substituído por um ou mais substituintes, é para ser entendido como sendo, por exemplo, um sistema de anéis anelados, bidentados de fórmula



em que especialmente  $R_{46}$  é hidrogénio, halogéneo, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 ou alquiltio C1-C4;  $R_{47}$  é hidrogénio, halogéneo, alquilo C1-C4 ou alcoxi C1-C4; e  $R_{50}$ ,  $R_{51}$ ,  $R_{52}$ ,  $R_{53}$ ,  $R_{54}$ ,  $R_{55}$ ,  $R_{56}$ ,  $R_{57}$ ,  $R_{58}$  e  $R_{59}$  são hidrogénio ou alquilo C1-C4; e  $X_{10}$  é oxigénio ou NOR $_{59}$ .

Numerosos inibidores de HPPD fórmula I são descritos na técnica.

Numa forma de realização particular da invenção, o inibidor de HPPD compreende o composto de Fórmula I em que: T é  $T_1$ ;

$R_1$  e  $R_2$  são hidrogénio; Am é alquíleno C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; D e E juntos são alquíleno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>; Q é  $Q_1$ , em que

$A_1$  é metina, CR $A_1$  ou N-(O)p, mas preferentemente =N-(O)p; p é 0;

$R_{A_1}$  é hidrogénio, alquilo C1-C6, hidroxi, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alqueniloxi C3-C6, haloalqueniloxi C3-C6, alquiniloxi C3-C6, alquilcarboniloxi C1-C4, alquilsulfoniloxi C1-C4, tosiloxi, alquiltio C1-C4,

alquilsulfinilo C1-C4, alquilsulfonilo C1-C4, alquilamino C1-C4, di-alquilamino C1-C4, alcoxcarbonilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, formilo, ciano, halogéneo, fenilo ou fenoxi; sendo possível para o fenilo por sua vez ser substituído por alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou por nitro; Ra<sub>2</sub> é hidrogénio, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, haloalquenilo C2-C6, vinilo substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alcoxcarbonilo ou por fenilo, alquinilo C2-C6, haloalquinilo C2-C6, etinilo substituídos por trimetilsilílico, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ou por fenilo, allenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C3-C6, cicloalquilo C3-C6 substituídos com halo, alcoxi C1-C6, alqueniloxi C3-C6, alquiniloxi C3-C6, haloalcoxi C1-C6, haloalqueniloxi C3-C6, ciano-alcoxi C1-C4, alcoxi C1-C4-alcoxi C1-C4, alquiltio C1-C4-alcoxi C1-C4, alquil C1-C4sulfinil-alcoxi C1-C4, alquil C1-C4sulfonil-alcoxi C1-C4, alcoxcarbonil C1-C4-alcoxi C1-C4, alcoxcarbonil C1-C4-alquiltio C1-C4, alcoxcarbonil C1-C4-alquilsulfinilo C1-C4, alcoxcarbonil C1-C4-alquilsulfonilo C1-C4, benzil-S-, benzil-SO-, benzil-SO<sub>2</sub>-, alquilamino C1-C6, di-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino, alquilamino C1-C6sulfonilo, di(alquilamino C1-C6)sulfonilo, benziloxi, benzilo, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo ou fenilsulfonilo, sendo possível para os grupos que contêm fenilo por sua vez serem substituídos por alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, halogéneo, ciano ou por nitro, ou Ra<sub>2</sub> é OS-alquilo C1-C4, OSO-alquilo C1-C4, OSO<sub>2</sub>-alquilo C1-C4, OS-haloalquilo C1-C4, OSO-haloalquilo C1-C4, OSO<sub>2</sub>-haloalquilo C1-C4, N(alquil C1-C4)-S-alquilo C1-C4, N(alquil C1-C4)-SO-alquilo C1-C4, N(alquil C1-C4)-SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C4, ciano, carbamoilo, alcoxcarbonilo C1-C4, formilo, halogéneo, rodano, amino,

hidroxi-alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4- alquilo C1-C4, alquil C1-C4-S-alquilo C1-C4, alquil C1-C4-SO-alquilo C1-C4, alquil C1-C4-SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C4, ciano-alquilo C1-C4, alquil C1-C6carboniloxi-alquilo C1-C4, alcoxcarbonil C1-C4-alquilo C1-C4, alcoxcarbonilo C1-C4xi-alquilo C1-C4, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-rodano-alquilo C1-C4, benzoiloxi-alquilo C1-C4, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>oxiranilo, alquilamino C1-C4-alquilo C1-C4, di(alquil C1-C4)ami- não-alquilo C1-C4, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alquiltiocarbonil-alquilo C1-C4 ou formil-alquilo C1-C4, ou Ra<sub>2</sub> é o grupo -X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> ou o grupo -X<sub>2</sub>-X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub>; em que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e X<sub>3</sub> são como definidos anteriormente; Ra<sub>3</sub> e Ra<sub>4</sub> são hidrogénio e Ra<sub>5</sub> é como definido anteriormente.

Em ainda um forma de realização adicional da invenção, o inibidor de HPPD compreende um composto de Fórmula I, em que:

T é T<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são hidrogénio, A é metíleno, D e E juntos são etíleno, A<sub>1</sub> é =N-(O)<sub>p</sub>; em que p é 0; Q é Q<sub>1</sub>, Ra<sub>3</sub> e Ra<sub>4</sub> são hidrogénio, Ra<sub>5</sub> é haloalquilo C1-C3, especially trifluorometilo, e Ra<sub>2</sub> é alcoxi C1-C4- alcoxi C1-C4-alquilo C1-C4, especialmente metoxietoximetilo.

Os compostos inibidores de HPPD são bem conhecidos na técnica e há numerosos testes que podem ser utilizados para identificar a capacidade de um composto de teste de inibir HPPC. Por exemplo, os ensaios de rastreio *in vitro* como descritos nos exemplos do presente pedido podem ser utilizados ou métodos de triagem *in vitro* alternativos podem ser utilizados tal como o método descrito no exemplo 11 do documento WO 02/46387, em que uma enzima HPPD conhecida é seleccionada e um composto de inibidor de teste é aplicado.

Em ainda uma forma de realização adicional da invenção, o inibidor de HPPD ou precursor é um composto que tem a estrutura representada no Quadro A a seguir.

Quadro A

Número de composto	Estrutura:	
3.01		
3.02		
3.03		
3.04		

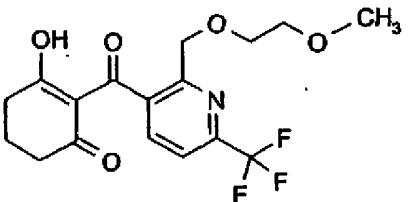
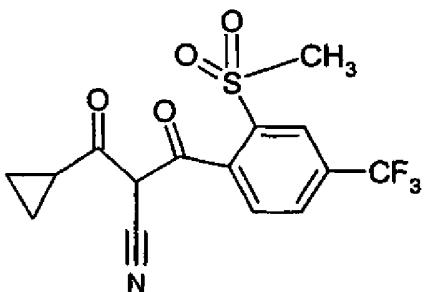
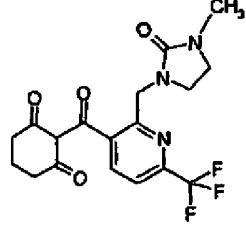
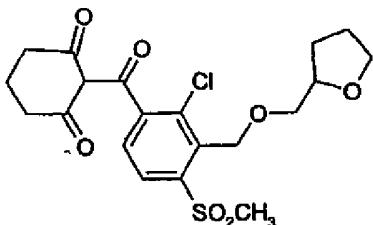
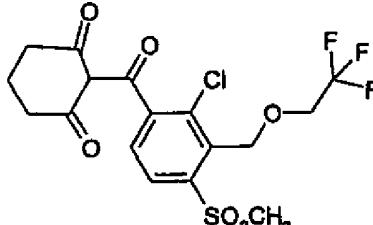
(cont.)

	Número de composto	Estrutura:	
	3.05		
	3.06		
	3.07		
	3.08		

(cont.)

Número de composto	Estrutura:	
3.09		
3.10		
3.11		e o ácido livre do mesmo
3.12		
3.13		

(cont.)

Número de composto	Estrutura:	
3.14		
3.15		
3.16		
3.17		
3.18		

(cont.)

Número de composto	Estrutura:	
3.19		
3.20		
3.21		
3.22		
3.23		

(cont.)

Número de composto	Estrutura:	
3.24		
3.25		
3.26		

Além dos compostos aqui descritos, é também possível utilizar um composto que é um precursor de um composto inibidor de HPPD.

Um "precursor" é um composto que por si mesmo não é um Inibidor de HPPD, mas é metabolizado para produzir um inibidor de HPPD para utilização de acordo com a presente invenção. Por exemplo, o composto descrito como composto No. 3.01 no Quadro A anterior é um precursor do composto descrito como composto No. 3.15.

Assim, por todo este relatório descritivo, "inibidor de HPPD" inclui aqueles compostos que são capazes de inibir HPPD em animais e qualquer composto precursor que seja capaz de ser metabolizado no animal para produzir o inibidor composto de HPPD.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que dita doença é tratada. Numa forma de realização particular, o dito

tratamento inclui retardamento da progressão de dita doença. Numa outra forma de realização, o dito tratamento melhora os sintomas de dita doença.

A presente invenção proporciona ainda a utilização, como foi descrita anteriormente, em que dita doença é evitada.

A presente invenção ainda proporciona a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito animal é um ser humano.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito animal ou dito ser humano está sofrendo de uma doença neurodegenerativa.

A presente invenção ainda proporciona a utilização como foi descrita anteriormente, em que dita doença é doença de Parkinson.

A expressão "doença de Parkinson" por todo este relatório descriptivo inclui: doença de Parkinson idiopática; doença de Parkinson de inicio prematuro; parkinsonismo pós-encefálico; doença de Parkinson induzida por fármaco; doença de Parkinson induzida por toxina; parkinsonismo pós-traumático; distonia responsiva a dopa; doença de Machado Joseph (também referida como ataxia espinocerebelar Tipo 3); atrofia de múltiplos sistemas (que inclui atrofia olivopontocerebelar, doença estriadonitral e síndrome de Shy-Drager); paralisia subnuclear progressiva; e parkinsonismo vascular. Numa forma de realização particular da invenção, a expressão "doença de Parkinson" significa doença de Parkinson idiopática.

Num aspecto adicional da invenção, é proporcionada a utilização de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma doença neurodegenerativa. Numa forma de realização particular da

invenção, a dita doença neurodegenerativa é doença de Parkinson.

Em ainda aspecto adicional da invenção, é proporcionada a utilização de qualquer um dos compostos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma doença neurodegenerativa. Numa modalidade particular o dito composto é qualquer um dos compostos descritos 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.15, 3.18, 3.20, 3.23 e 3.24. Numa forma de realização particular da invenção dita doença neurodegenerativa é Doença de Parkinson.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito medicamento é administrado em combinação com um agente antiinflamatório.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito medicamento comprehende um agente antiinflamatório.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente em que o dito medicamento comprehende um primeiro inibidor de HPPD e um Inibidor adicional de HPPD e em que o dito primeiro inibidor é diferente de dito inibidor adicional. Numa forma de realização particular, o dito primeiro e o inibidor de HPPD adicional são seleccionados de um inibidor descrito anteriormente. Em ainda uma forma de realização adicional, o dito primeiro inibidor é qualquer um dos compostos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em ainda uma forma de realização adicional, o dito primeiro inibidor é qualquer um dos compostos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12,

3.15, 3.18, 3.20, 3.23 e 3.24 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito medicamento comprehende um agonista da dopamina. Numa forma de realização particular, o dito agonista comprehende um composto seleccionado do grupo que consiste em: Pramipexole; Cabergolina; Pergolide; e Ropinirole. Numa forma de realização particular, o dito agonista pode ser administrado separadamente ao medicamento que comprehende o dito inibidor de HPPD.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito medicamento comprehende levodopa. Numa forma de realização particular a dita levodopa pode ser administrada separadamente ao medicamento que comprehende o dito inibidor de HPPD.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito medicamento comprehende levodopa e um inibidor da descarboxilase. Numa forma de realização particular, a dita levodopa e uma combinação de inibidor da descarboxilase comprehendem Carbidopa e Levodopa. Em ainda uma forma de realização adicional, a dita levodopa e um inibidor da combinação de decarboxilase comprehendem Levodopa e Benserazida. Numa forma de realização particular a dita levodopa e um inibidor da decarboxilase podem ser administrados separadamente ao medicamento que comprehende o dito inibidor de HPPD.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente em que o dito medicamento comprehende Entacapona. Numa forma de realização particular o dito medicamento comprehende Carbidopa, Levodopa e Entacapona. Numa forma de realização particular a dita Entacapona ou a dita Carbidopa, Levodopa e Entacapona podem

ser administradas separadamente ao medicamento que compreende o dito inibidor de HPPD.

A presente invenção proporciona ainda a utilização adicional como foi descrita anteriormente em que o dito medicamento compreende um inibidor da catecol-O-metilo transferase (COMT). Numa forma de realização particular, o dito inibidor da COMT compreende de Tolcapona. Numa forma de realização particular o dito inibidor de COMT pode ser administrado separadamente ao medicamento que compreende o dito inibidor de HPPD.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito medicamento compreende um inibidor da monoamina oxidase (MAO). Numa forma de realização particular, o dito inibidor da MAO pode ser administrado separadamente ao medicamento que compreende o dito inibidor de HPPD.

"A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente, em que o dito medicamento compreende um agente anti-discinesia. Numa forma de realização particular o dito agente anti-discinesia pode ser administrado separadamente ao medicamento que compreende o dito inibidor de HPPD.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente em que o dito medicamento compreende um inibidor da decarboxilase.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente em que o dito medicamento compreende um neuroprotector.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente em que o dito medicamento compreende um antagonista do receptor da adenosina (A<sub>2a</sub>). Numa forma de realização particular, o dito antagonista compreende istradefilina.

A presente invenção proporciona ainda a utilização como foi descrita anteriormente em que o dito medicamento

compreende um inibidor de HPPD (ou um precursor do mesmo) e pelo menos um dos seguintes: (a) um agonista da dopamina; (b) levodopa; (c) levodopa e um inibidor da decarboxilase; (d) levodopa e um inibidor da decarboxilase e Entacapona; (e) um inibidor da catecol-O-metil transferase; (f) um inibidor da monoamina oxidase; (g) um agente anti-discinesia; (h) um agente antiinflamatório; (i) um outro inibidor de HPPD (ou um seu precursor); (j) um inibidor da decarboxilase; (k) um neuroprotector; (l) um antagonista do receptor da adenosina (A<sub>2a</sub>); (m) istradefilina.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado o composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para utilização como um agente farmacêutico.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado o composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização como um inibidor da atividade catalítica de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase num paciente que sofre de Doença de Parkinson.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um composto representado como composto 3.01 a 3.26 inclusive ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização como um medicamento.

Numa forma de realização particular é proporcionado um composto representado como 3.01, 3.02, 3.03, 3.04, 3.05, 3.06, 3.07, 3.08, 3.09, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização como um medicamento.

Numa forma de realização particular da invenção é proporcionado um composto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25

e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização como um medicamento.

Numa outra forma de realização é proporcionado a utilização de um precursor do composto descrito como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 para utilização como um medicamento.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que comprehende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD diferente de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que comprehende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e um agente antiinflamatório e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que comprehende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro inibidor de HPPD e um inibidor de HPPD adicional, e em que o dito primeiro inibidor é diferente de dito inibidor adicional. Numa forma de realização particular, o dito primeiro e o inibidor adicional de HPPD é seleccionado de um inibidor descrito anteriormente. Em ainda uma forma de realização adicional, o dito primeiro inibidor comprehende 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (composto 2). Em ainda uma forma de realização adicional, o dito primeiro inibidor comprehende os representados como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 como foi descrito anteriormente.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionado um kit que comprehende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista da

dopamina e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção, é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da decarboxilase e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da decarboxilase e Entacapona e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da catecol-O- metil transferase e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente anti-

discinesia e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da decarboxilase e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um neuroprotector e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor da adenosina (A<sub>2a</sub>) e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de istradefilina e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionado um kit que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos seguintes: (a) um agonista da dopamina; (b) levodopa; (c) levodopa e um inibidor da decarboxilase; (d) levodopa e um inibidor da decarboxilase e Entacapona; (e) um inibidor da catecol-O-metil transferase; (f) um inibidor da monoamina oxidase; (g) um agente anti-discinesia; (h) um agente antiinflamatório; (i) um outro inibidor de HPPD (ou um precursor do mesmo); (j) um inibidor da decarboxilase; (k)

a neuroprotector; (1) um antagonista do receptor da adenosina (A<sub>2a</sub>); (m) istradefilina; e um meio para a distribuição do mesmo a um animal.

Numa forma de realização particular é proporcionado um kit como foi descrito anteriormente em que o dito animal é um ser humano. Como foi descrito anteriormente, o dito inibidor de HPPD pode compreender um composto precursor.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende como um ingrediente activo qualquer um dos compostos representados como composto 3.01 a 3.26 inclusive ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende como um ingrediente activo qualquer um dos compostos representados como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Numa forma de realização particular, a dita composição farmacêutica compreende como um ingrediente activo qualquer um dos compostos representados como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.15, 3.18, 3.20, 3.23 e 3.24 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização particular da invenção, a dita composição farmacêutica está numa forma adequada para administração oral ou parentérica. Numa outra forma de realização da invenção, a dita composição está em forma palatável adequada para administração oral, seleccionada do grupo que consiste em: comprimidos; pastilhas; cápsulas duras; suspensões aquosas; suspensões oleosas; emulsões; pós dispersíveis; grânulos dispersíveis; xaropes e elixires.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, a dita composição é destinada para utilização oral e está na forma de cápsulas de gelatina duras ou moles.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, a dita composição está numa forma adequada para administração parentérica.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, é proporcionado um agente farmacêutico que compreende uma composição como representada anteriormente, em combinação com um outro inibidor de HPPD que é diferente do composto representado como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, é proporcionado um agente farmacêutico que compreende uma composição como representada anteriormente, em combinação com um outro inibidor de HPPD, cujo inibidor adicional é seleccionado dos compostos representados como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26.

Em ainda uma outra forma de realização da invenção, é proporcionado um agente farmacêutico que compreende o composto 2 e um outro inibidor de HPPD. Em ainda uma outra forma de realização, o dito outro inibidor é um composto representado como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista da dopamina, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa,

opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da decarboxilase opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um-aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da catecol-O-metil transferase opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um outro inibidor de HPPD em que o dito primeiro inibidor é diferente de dito outro inibidor opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da decarboxilase opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um neuroprotector opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor da adenosina (A<sub>2a</sub>) opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade terapeuticamente eficaz de istradefilina opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização particular da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica como descrita anteriormente em que o dito inibidor de HPPD compreende uma composição farmacêutica que compreende como um ingrediente activo qualquer um dos compostos representados como composto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 e 3.26 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições de tais inibidores de HPPD, para utilização na invenção, podem estar em várias formas convencionais bem conhecidas na técnica farmacêutica e que são especialmente adaptadas para fins farmacêuticos e que são para administração ao homem e outros animais de sangue quente.

Assim, elas podem estar numa forma palatável, adequada para utilização oral (por exemplo, como comprimidos, pastilhas, cápsulas duras ou moles, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós dispersíveis ou grânulos, xaropes ou elixires) ou para administração parentérica (por exemplo, como uma solução aquosa ou oleosa estéril para dosagem intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intravascular).

As composições da invenção podem ser obtidas por meio de procedimentos convencionais, pela utilização de excipientes farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na técnica.

Assim, as composições destinadas para utilização oral normalmente conterão, por exemplo, pelo menos um ou mais agentes colorantes, adoçantes, aromatizantes e/ou conservantes e podem estar na forma de cápsulas de gelatina duras, em que o ingrediente activo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino. As composições para utilização oral podem também estar na forma de cápsulas de gelatina mole, em que o ingrediente activo é misturado com água ou um óleo, tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite de oliva.

Excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados para utilização em formulações de comprimidos incluem, por exemplo, diluentes inertes tais como lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes de granulação e desintegração, tais como amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes tais como gelatina ou amido; agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; agentes conservantes, tais como p-hidroxibenzoato de etilo ou propilo e antioxidantes, tais como ácido ascórbico.

As formulações em comprimido podem ser não revestidas ou revestidas, para modificar sua desintegração e a subsequente absorção do ingrediente activo dentro do trato

gastrointestinal, ou para melhorar sua estabilidade e/ou aparência, em qualquer caso, utilizando-se agentes de revestimento convencionais e procedimentos bem conhecidos na técnica.

As suspensões aquosas geralmente conterão o ingrediente activo em forma de pó finamente dividido, juntamente com um ou mais agentes de suspensão farmaceuticamente aceitáveis, tais como carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilmetyl celulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma arábica; agentes dispersantes ou humectantes, tais como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquíleno com ácidos gordos (por exemplo, esteearato de polioxietileno) ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo, mono-oleato de polietileno sorbitano.

As suspensões aquosas tipicamente também conterão um ou mais conservantes (tais como p-hidroxibenzoato de etilo ou propilo, anti-oxidantes (tais como ácido ascórbico), agentes colorantes, normalmente juntamente com um agente aromatizante e/ou adoçante (tal como sacarose, sacarina ou aspartame).

As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo-se o ingrediente activo num óleo vegetal (tal como óleo de amendoim, azeite de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco) ou num óleo mineral (tal como parafina líquida).

As suspensões oleosas podem também conter um agente espessante, tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico.

Os Agentes adoçantes tais como aqueles expostos anteriormente e os agentes aromatizantes podem ser

adicionados para proporcionar uma preparação oral palatável.

Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersíveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água geralmente contêm o ingrediente activo juntamente com um agente dispersante ou humectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes.

Agentes de dispersão ou agentes humectantes adequados e agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados anteriormente.

Excipientes farmaceuticamente aceitáveis adicionais, tais como agentes adoçantes, aromatizantes e colorantes geralmente também estarão presentes.

As composições farmacêuticas da invenção podem também estar na forma de emulsões de óleo-em-água.

A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como azeite de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, tal como, por exemplo, parafina líquida ou uma mistura de qualquer um destes.

Agentes de emulsificação adequados podem ser, por exemplo, gomas naturalmente ocorrentes, tais como goma arábica ou goma tragacanto, fosfátidos de ocorrência natural, tais como soja, lecitina ou ésteres de ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol (por exemplo, monooleato de sorbitano) e produtos de condensação de ditos ésteres parciais com óxido de etileno, tais como monooleato de sorbitano polioxietíleno.

As emulsões podem também conter agentes adoçantes, aromatizantes e conservantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, tais como glicerol, propilenoglicol, sorbitol, aspartame ou sacarose e podem também conter um agente demulcente, conservante, aromatizante e/ou colorante.

As composições farmacêuticas podem também estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injectável estéril, que pode ser formulada de acordo com procedimentos conhecidos usando-se um ou mais agentes dispersantes ou humectantes apropriados e agentes de suspensão, que foram mencionados anteriormente.

Uma preparação injectável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injectável estéril num diluente ou solvente não tóxico, parentericamente aceitável, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol.

#### Dosagem

A quantidade de ingrediente activo que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma única forma farmacêutica necessariamente variará, dependendo do hospedeiro tratado e da via particular de administração.

Geralmente, uma formulação destinada à administração oral a seres humanos geralmente conterá, por exemplo, de 0,01 mg a 10 mg de um agente activo por kg de peso corporal, combinado com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes.

As formas farmacêuticas unitárias geralmente conterão aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de um ingrediente activo.

Mais especificamente, uma formulação que compreende o composto 2, por exemplo, destinada à administração oral a humanos, geralmente conterá, por exemplo, desde 0,01 mg até 1 mg de um agente activo por kg de peso corporal, combinado com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes.

As formas farmacêuticas unitárias para uma formulação que compreende o composto 2 geralmente conterão aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de um ingrediente activo.

No entanto, será prontamente entendido que pode ser necessário variar a dose do ingrediente activo administrado de acordo com a prática médica bem conhecida, de acordo com

a natureza e a gravidade da condição ou doença sob tratamento, qualquer terapêutica concorrente, a idade, peso, genótipo e sexo do paciente recebendo tratamento.

Geralmente, na utilização terapêutica, é considerado que uma composição de acordo com a presente invenção seja administrada de modo que uma dose do inibidor da HPPD (ou de uma quantidade de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) seja recebida, que seja geralmente no intervalo de 0,00002 a 10 mg/kg/dia, ou 0,001 a 500 mg/dia, mais especificamente 0,05-10 mg/dia e 0,1-5mg/dia ou 0,01 a 10 mg de um agente activo por Kg de peso corporal diariamente, dados, se for necessário, em doses divididas.

Mais especificamente, para uma composição que comprehende o composto 2, em utilização terapêutica, é considerado que uma composição de acordo com a presente invenção seja administrada de modo que uma dose do inibidor de HPPD (ou de uma quantidade equivalente de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) seja recebida geralmente no intervalo de 0,0002 a 1 mg/kg/dia, ou de 0,01 a 100 mg/dia. Mais especificamente, de entre 0.05 a 10 mg/dia e de 0,1 a 5 mg/dia ou de 0,01 a 1 mg de um agente activo por Kg de peso corporal diariamente, dados, se for necessário, em doses divididas. Todos os intervalos ao nessa memória descritiva são inclusivos. Por exemplo, de 0,091 a 100 inclui os valores de 0,01 e 100.

A dosagem intermitente do inibidor de HPPD (ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) pode também ser desejável.

Além da avaliação da condição global do paciente, os efeitos da administração do inibidor de HPPD pode ser monitorizada por ensaios químicos e de sangue clínicos padrão.

A invenção será agora descrita por meio dos seguintes exemplos não limitactivos e Figuras, das quais:

A Figura 1 é uma representação de parte de um trajecto que indica o metabolismo da tirosina.

As Figuras 2 a 4 ilustram os dados de latência de queda de catalepsia médios dos quadros 1.4, 1.5 e 1.6, respectivamente.

#### **EXEMPLOS**

##### EXEMPLO 1

Determinação da atividade enzimática da 4-hidroxifenil piruvato dioxigenase (HPPD) *in vitro*

O método utilizado para determinar o efeito inibidor dos compostos de teste sobre a atividade de HPPD foi baseado no método de Ellis *et al.* 1996 (Elis, M.K., Whitfield, A.C., Gowans, L.A., Auton, T.R., Provan, W.M., Lock, E.A., Lee, D.L., Smith, L.L. (1996) Characterization of the interaction of 2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]-4,4,6,6-tetramethyl-cycloexanone, 1,3,5-trione with rat hepatic 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Chemical Research Toxicology, 9, 24-27).

O princípio do ensaio é que a 4-hidroxifenilo piruvato dioxigenase (HPPD), uma enzima que participa no catabolismo da tirosina, catalisa a descarboxilação oxidativa e o rearranjo de 4-hidroxifenilpiruvato (HPPA) em homogentisato, com a incorporação de ambos os átomos de oxigénio molecular dentro do produto.



O fígado de rato foi homogeneizado em tampão da seguinte composição; 0,25 M Sacarose, 5,4 mM EDTA, 20 mM Tris base, pH 7,4 (25 % de homogeneizado) utilizando-se 6 passes de um homogeneizador tipo Potter. O homogeneizado foi então centrifugado a 1800 g durante 10 minutos a 4 °C, a pelota foi descartada e o sobrenadante centrifugado a 17000 g durante mais 15 minutos a 4 °C. A pelota foi então descartada e o sobrenadante centrifugado a 110.000 g

durante 80 minutos a 4 °C. O sobrenadante contendo a enzima HPPD desta rotação de 110.000 g foi colhido e armazenado congelado a -70 °C e utilizado nos ensaios dos compostos de teste (veja-se a seguir).

O efeito do composto de teste ou veículo (0,04 % de DMSO) na formação do homogentisato de HPPA (isto é, actividade HPPD) foi determinado incubando-se a 37 °C uma mistura de reacção contendo tampão de fosfato de sódio 0,2 M (pH 7,2), ascorbato 7,1 µM, HPPA 0,2 mM, citosol de fígado de rato (2,7 mg de proteína/ml de incubado) e composto de teste (0-300 nM) num volume total de 4 ml e medindo-se a taxa de consumo de oxigénio. Antes do início da reacção enzimática pela adição de substrato de HPPA, a enzima e o composto de teste (inibidor) foram incubados juntos durante 3 minutos. Na ausência de inibidor, a taxa de consumo de oxigénio foi de 0,96 + 0,113 µl de oxigénio/min/mg de proteína ( $n = 10$ ). O veículo sozinho não tinha efeito sobre a actividade HPPD. A taxa de consumo de oxigénio na presença do composto de teste de inibidor de HPPD foi expressa como uma percentagem da taxa de consumo de oxigénio, na ausência do inibidor, para proporcionar um valor como uma % do controlo. Em casos em que os efeitos de diversas concentrações de um inibidor foram investigadas, um valor  $IC_{50}$  (a concentração inibitória semimáxima do composto de teste) foi determinada colocando-se em gráfico os dados utilizando-se um programa de ajuste de curva de regressão não-linear, utilizando-se um pacote de software GraphPad Prism™.

Os dados do Quadro 1 mostram a inibição percentual de actividade HPPD em duas concentrações de 100 e 300 nM. Além disso, os valores  $IC_{50}$  para o composto 2 e composto 3.13 são indicados. Os dados são expressos como valores médios de duas experiências, excepto onde é indicado. Onde for apropriado, os valores são expressos como a média ± desvio padrão.

Quadro 1

Composto N°	% de inibição a 100 nM	% de inibição a 300 nM	IC <sub>50</sub> (nM)
2	64 ± 1,6 % (n = 6)	94 ± 0,9 % (n = 6)	86 ± 2,4 (n = 4)
3.20	57 %		
3.21	10 %	43 %	
3.12	40 %		
3.18	31 %		
3.22	44 %		
3.23	24 %		
3.24	5 %	34 %	
3.11	9 %	45 %	
3.01	8 %	36 %	
3.15	37 %		
3.25	5 %	22 %	
3.26	20 ± 6,1 % (n = 4)	43 %	
3.13	14 %	41 %	350 (n = 1)

EXEMPLO 2

Perfis cinéticos de concentração de tirosina no plasma de rato, em seguida a doses orais de inibidores de HPPD

O perfil cinético de concentração da tirosina no plasma no rato foi determinado para cada um dos compostos de teste de inibidor de HPPD, administrando-se uma única dose oral em ratos Sprague Dawley machos com a idade de 10 - 12 semanas. Os compostos 3.20, 3.13 e 3.26 foram dosados a 2 mg/kg em 1 % de veículo de carboximetilcelulose (1 % de CMC), enquanto os compostos 3.22, 3.12, 3.15, 3.18, 3.23, 3.21, 3.11, 3.01, 3.24 e 3.25 foram administrados a 10 mg/kg em 1 % de CMC.

As amostras de sangue para determinar a concentração da tirosina do plasma foram obtidas em frequentes intervalos durante as primeiras 24 horas pós-dose e em 48 horas pós-dose. Estas amostras foram comparadas com

amostras de sangue obtidas dos ratos de controlo, que somente receberam um volume equivalente de veículo, 1 % de CMC ou por comparação com amostras de controlo obtidas dos ratos 1 hora antes da dosagem com o composto de teste. Antes da análise das amostras quanto à concentração de tirosina no plasma, as amostras de sangue foram centrifugadas a 1800 g durante 10 minutos a 4 °C. O plasma foi colhido e então filtrado através de um dispositivo de micro divisão centrífuga a 1500 g durante 30 minutos a 4 °C. O plasma filtrado foi então dividido em duas alíquotas e armazenado congelado a -70 °C para subsequente análise cromatográfica líquida de alta eficiência (HPLC) de fase inversa de gradiente de tirosina do plasma. As alíquotas de plasma foram analisadas por HPLC utilizando-se uma coluna Hichrom S50DS2 de 250 x 4,6 mm a 30 °C, eluídas com uma fase móvel de água / acetonitrilo / ácido trifluoroacético (950:50:2 v/v/v) numa taxa de fluxo de 1 ml/min. A detecção foi por um detector de formação de diodo a 274 nm. Apropriados padrões de tirosina foram colocados ao longo das amostras para fins de calibração.

O perfil cinético de concentração de tirosina no plasma para os compostos de teste 3.20, 3.13 e 3.26 são mostrados nos pontos de tempo de 1, 2, 4, 6, 12, 24 e 48 horas pós-dose do Quadro 1.1. Os dados mostrados são a média ± desvio padrão ( $n = 4$ ), excepto quanto ao ponto de tempo de 6 horas, em que os dados foram obtidos de  $n = 3$  ratos para os grupos de controlo e 3.26.

Quadro 1.1

Ponto de tempo (horas)	Tirosina plasma (nmol/ml)			
	Controlo	Composto 3.13 2,0 mg/kg	Composto 3.26 2,0 mg/kg	Composto 3.20 2,0 mg/kg
1	84 ± 3,3	158 ± 6,4	173 ± 9,6	169 ± 13,6
2	78 ± 5,3	209 ± 14,8	241 ± 24,0	231 ± 30,2
4	72 ± 8,1	324 ± 50,2	337 ± 53,5	353 ± 50,9

6	68 ± 3,8	461 ± 52,2	504 ± 72,7	479 ± 40,0
12	66 ± 8,8	801 ± 24,8	897 ± 140,8	7.96 ± 44,3
24	86 ± 14,6	1281 ± 90,0	1987 ± 50,0	745 ± 171,8
48	91 ± 6,9	115 ± 3,0	2449 ± 156,8	96 ± 1,7

O perfil cinético da concentração de tirosina no plasma para os compostos de teste 3.22, 3.12, 3.15, 3.18, 3.23, 3.21, 3.11, 3.01, 3.24 e 3.25 são mostrados nos pontos de tempo - 1 hora (controlo de pré-dose), 1, 3, 6, 12, 24 e 48 horas pós-dose, nas Tabelas 1.2 e 1.3. Os dados mostrados são a média ± desvio padrão ( $n = 3$ ), excepto quanto ao ponto de tempo de -1 hora com o composto 3.23, em que  $n = 2$  (Quadro 1.2) e para os pontos de tempo de 3 e 6 horas, com o composto 3.21, onde  $n = 2$  (Quadro 1.3).

Quadro 1.2

Tempo (horas)	Concentração Tirosina Plasma (nmol/ml)				
	Composto 3.22	Composto 3.12	Composto 3.15	Composto 3.18	Composto 3.23
-1	99 ± 0,8	92 ± 3,0	100 ± 15,1	101 ± 5,1	118
1	179 ± 18,5	168 ± 20,1	177 ± 21,7	177 ± 3,5	173 ± 22,0
3	319 ± 43,5	289 ± 35,6	299 ± 18,8	303 ± 3,9	307 ± 28,0
6	507 ± 86,4	451 ± 72,7	458 ± 29,4	504 ± 29,4	502 ± 37,5
12	1011 ± 134,8	969 ± 65,2	671 ± 119,7	1027 ± 62,7	1041 ± 88,5
24	2067 ± 36,6	1543 ± 91,1	1228 ± 76,6	1987 ± 133,0	1835 ± 444,1
48	2377 ± 518,5	114 ± 8,0	117 ± 11,3	313 ± 216,6	299 ± 202,8

Quadro 1.3

Tempo (horas)	Concentração Tirosina Plasma (nmol/ml)				
	Composto	Composto	Composto	Composto	Composto

	3.21	3.11	3.01	3.24	3.25
-1	88 ± 1,6	96 ± 7,1	89 ± 15,2	98 ± 6,5	105 ± 7,9
1	177 ± 17,8	193 ± 22,9	160 ± 7,4	184 ± 27,8	162 ± 17,7
3	300	338 ± 48,9	276 ± 12,9	313 ± 49,9	267 ± 19,4
6	472	551 ± 80,7	445 ± 32,9	548 ± 83,9	370 ± 60,8
12	555 ± 39,0	1041 ± 106,0	666 ± 16,1	1008 ± 85,2	415 ± 152,8
24	181 ± 23,6	2125 ± 65,8	264 ± 23,5	2110 ± 111,1	136 ± 31,2
48	100 ± 6,4	993 ± 260,6	110 ± 23,9	2571 ± 167,7	100 ± 13,5

### EXEMPLO 3

A eficácia do Composto 2 e outros inibidores de HPDD no modelo de rato AMPT de Doença de Parkinson.

A eficácia do composto 2 e outros compostos de teste inibidores de HPPD no modelo de rato de  $\alpha$ -metil-p-tirosina (AMPT) de doença de Parkinson foi determinada por administração de uma dose única oral do composto de teste em ratos tratados AMPT. O AMPT é um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase. Os ratos que recebem uma dose >150 mg/kg de AMPT desenvolvem comportamento e déficits locomotores semelhantes ao parkinsoniano (por exemplo, catalepsia e reduzida actividade de levantamento) dentro de horas, devido à depleção de concentração de dopamina estriatal, como consequência do reduzido fluxo através da via sintética da dopamina. Os medicamentos anti-Parkinson de substituição da dopamina, tais como L-3,4-diidroxifenilalanina (L-dopa), são eficazes na restauração da função da actividade normal neste modelo de roedor (Ahlenius, S., Anden, N.E., e Engel, J. (1973). Restoration of locomotor activity in mice by low L-DOPA doses after suppression by alpha-metiltirosina but not reserpina. Brain Res. 62, 189-199. Ahlenius, S. (1974). Reversal by L-dopa of the suppression of locomotor activity induced by inhibition of tyrosine-hidroxylase and DA-beta-hydroxylase

in mice. Brain Res. 69, 57-65. Singh, A., Naidu, P.S., e Kulcarni, S.K. (2003). FK506 as effective adjunct to L-dopa in reserpine - induced catalepsy in rats. Indian J. Exp. Biol. 41, 1264-1268).

A reversão induzida pelo composto de teste dos déficits comportamentais induzidos por AMPT demonstra a eficácia neste modelo animal para doença de Parkinson.

Foi administrada em ratos Sprague-Dawley (300 - 350 g) uma única dose i.p. de 225 mg/kg AMPT e uma única dose oral de 2 mg/kg de composto 2. O composto 2 foi administrado 16 horas antes de uma administração de AMPT ou 4 horas pós dose de AMPT, a fim de examinarem-se os efeitos de uma grande tirosinemia ( $> 2000$  nmol/ml) e uma tirosinemia menor, submáxima ( $<1000$  nmol/ml). A avaliação comportamental (catalepsia e contagens de levantamento central) foi conduzida 8 horas após a administração de AMPT, sendo este um ponto de tempo quando os ratos tratados com AMPT estavam claramente catalépticos. O efeito foi comparado com grupos de controlo de veículo apropriado (o veículo oral foi de 1 % de carboximetilcelulose; CMC) e um grupo que recebeu uma dose i.p. de 150 mg/kg de L-dopa.

Oito horas após a administração de AMPT (ou veículo), os ratos foram avaliados quanto à catalepsia e actividade de levantamento central. Durante o teste de catalepsia, as patas dianteiras do rato foram colocadas sobre uma barra horizontal suspensa 9 cm do piso. O tempo que levou para o rato sair da barra (latência de queda) foi medido com um tempo máximo de 3 minutos sendo permitido. As contagens de levantamento central foram determinadas durante um período de monitoramento de 1 hora, utilizando-se um sistema de monitoramento de actividade automatizado (AM1053). Este sistema utilizou um arranjo de feixes infravermelhos, para determinar a actividade e mobilidade de cada animal. Cada gaiola tinha 48 feixes infravermelhos, 24 em cada um de dois níveis dispostos numa grade 8x16 de passo de 1" (25,4

mm). A grade inferior media o movimento horizontal x, y, enquanto a grade superior media o movimento de levantamento. O detector de actividade operava contando o número de vezes os feixes mudavam de não interrompido para interrompido e então incrementando os contadores pertinentes. As contagens de levantamento central eram incrementadas quando um animal rombia um feixe do nível superior e nenhum dos dois feixes externos eram interrompidos, assim detectando o levantamento quando os ratos não usavam as paredes da gaiola para apoio. A latênciа de queda (segundos) e contagens de levantamento central para os grupos de seis tratamentos a 8 h após a administração AMPT são mostradas no Quadro 1.4.

Quadro 1.4

Número de Grupo	Grupo de Tratamento	Latênciа(s) de queda Catalepsia Média (s)	Contagens de Levantamento Central Médias
1	veículo AMPT + veículo composto 2	2 ± 0,1	277 ± 61
2	veículo AMPT + veículo composto 2 (+4 horas)	12 ± 4,3	485 ± 108
3	AMPT + veículo composto 2	78 ± 11,1**	13 ± 8*
4	AMPT + Composto 2 (-16 horas)	27 ± 5,4 <sup>++</sup>	364 ± 74 <sup>++</sup>
5	AMPT + Composto 2 (+4 horas)	27 ± 6,7 <sup>++</sup>	298 ± 57 <sup>++</sup>
6	AMPT + L-dopa (+6,5 horas)	25 ± 6,9 <sup>++</sup>	258 ± 71 <sup>+</sup>

Os dados representam a média ± erro padrão da média para n = 12.

\* p<0,05, \*\* p<0,01 significância estatística comparada com o grupo de veículo AMPT + veículo composto 2 (1); +p<0.05, ++ p<0.01 significância estatística comparada com o grupo e veículo tratado AMPT + composto 2 (3); ANOVA de uma direcção, seguido por teste de comparação múltipla de Dunnett.

Os grupos de tratamento foram como se segue: um grupo de controlo de veículo (1) recebeu veículo AMPT (solução salina i.p.) + veículo composto 2 (1 % de CMC oral); um

grupo de composto 2 (2) recebeu 225 mg/kg de AMPT i.p. + veículo composto 2 (1 % de CMC oral); dois grupos (4 & 5) receberam uma única dose i.p. de 225 mg/kg de AMPT e uma única dose oral de 2 mg/kg de composto 2. Num destes grupos (4), o composto 2 foi administrado 16 horas antes da administração de AMPT e no outro grupo (5) foi administrado 4 horas pós dosagem AMPT. Estes grupos foram comparados com um grupo de controlo positivo (60 dosados com 225 mg/kg AMPT i.p. + 150 mg/kg L-dopa i.p. 6,5 horas pós dose AMPT. L-dopa foi administrado com um inibidor da dopa descarboxilase periférica (benserazida) a 100 mg/kg i.p.

O composto 2 substancialmente inverteu a catalepsia induzida por AMPT e foi tão eficaz quanto 150 mg/kg de L-dopa a este respeito. Ambos os regimes de dosagem do composto 2 foram igualmente eficazes, indicando que uma tirosinemia submáxima é suficiente para inverter o efeito de AMPT. O composto 2 também inverteu os déficits induzidos por AMPT nas contagens de elevação central, tão eficazmente quanto L-dopa.

A análise da concentração de tirosina no plasma das amostras obtidas imediatamente em seguida à avaliação comportamental confirmou uma substancial tirosinemia (média =  $2205 \pm 238$  mmol/ml) naqueles ratos em que foi administrado o composto 2 16 horas antes de AMPT e uma tirosinemia submáxima (média =  $345 \pm 45$  nmol/ml) naqueles ratos que receberam o composto 2 4 horas pós dose AMPT.

Em conclusão, uma única dose oral de 2 mg/kg do composto 2 é eficaz para inverter a catalepsia induzida por AMPT e os déficits de levantamento central no modelo de rato AMPT da doença de Parkinson. Estes efeitos ocorrem em pontos do tempo pós dosagem, quando as concentrações de tirosina do plasma são elevadas a  $> 345$  nmol/ml. O composto 2 é tão eficaz quanto L-dopa neste modelo animal da doença.

Numa segunda e terceira séries de experiências, a eficácia de oito outros compostos de teste de inibidor de

HPPD foi avaliada no modelo de rato AMPT da doença de Parkinson (Tabelas 1.5 & 1.6). Ratos Sprague-Dawley machos (300 - 350 g) receberam uma única dose i.p. de 225 mg/kg de AMPT e uma única dose oral de 10 mg/kg do composto de teste de inibidor de HPPD foi administrada 1 ou 16 horas antes (- 16 ou - 1 h) da administração de AMPT. A avaliação comportamental (catalepsia e contagens de elevações centrais) foi conduzida 8 horas após a administração de AMPT. O efeito foi comparado com um grupo de controlo de veículo e um grupo que recebeu AMPT somente.

Quadro 1.5

Número do Grupo	Grupo de Tratamento	Latência(s) Média(s) Queda Catalepsia	Contagens de Médias de Levantamentos Centrais
1	Controlo de Veículo (solução salina + 1 % de CMC)	2 ± 0,2	417 ± 120
2	AMPT+1 % de CMC	86 ± 18,5***	76 ± 25*
3	AMPT + Composto 3.23 (- 16 horas)	10 ± 3,0 <sup>+++</sup>	273 ± 63
4	AMPT + Composto 3.18 (- 16 horas)	12 ± 4,6 <sup>+++</sup>	359 ± 116 <sup>+</sup>
5	AMPT + Composto 3.24 (- 16 horas)	15 ± 8,	189 ± 36
6	AMPT + Composto 3.11 (- 16 horas)	9 ± 2,7 <sup>+++</sup>	303 ± 53

Os dados representam a média ± erro padrão da média para n = 12.  
 \* p<0.05, \*\*\* p<0.001 significância estatística comparada com o grupo de controlo de veículo (1)  
<sup>+</sup>p<0.05, <sup>+++</sup>p<0.001 significância estatística comparada com o grupo AMPT + 1 % de CMC (2); ANOVA de uma direcção seguida por teste de comparação múltipla de Dunnett.

Os compostos de teste 3.23, 3.18, 3.24 e 3.11 substancialmente inverteram a catalepsia induzida por AMPT.

Os déficits induzidos por AMPT nas contagens de elevações centrais média foram também parcialmente invertidos por todos os compostos de teste, embora isto somente alcançasse significância estatística com o composto de teste 3.18. Os dados demonstram a eficácia destes compostos neste modelo animal para doença de Parkinson.

Quadro 1.6

Número do Grupo	Grupo Tratamento	Latência(s) Médias de Queda de Catalepsia	Contagens de Elevações Centrais Médias
1	Controlo de veículo (solução salina + 1 % de CMC)	2 ± 0,3	529 ± 71
2	AMPT + 1 % de CMC	131 ± 16,1***	48 ± 13***
3	AMPT + Composto 3.12 (-16 horas)	16 ± 4,2 <sup>+++</sup>	211 ± 65
4	AMPT + Composto 3.20 (-16 horas)	8 ± 1,8 <sup>+++</sup>	409 ± 50 <sup>+++</sup>
5	AMPT + Composto 3.01 (-1 hora)	11 ± 3,0 <sup>+++</sup>	88 ± 26
6	AMPT + Composto 3.15 (-1 hora)	23 ± 8,0 <sup>+++</sup>	199 ± 54

Os dados representam o erro padrão ± médio da média para n = 12.  
 \*\*\* p<0,001 significância estatística comparada com o grupo de controlo de veículo (1);  
<sup>+++</sup>p<0,001 significância estatística comparada com o grupo AMPT + 1 % de CMC (2); ANO VA de uma direcção seguida por teste de comparação múltipla de Dunnett.

Os compostos de teste 3.12, 3.20, 3.01 e 3.15 inverteram substancialmente a catalepsia induzida por AMPT. Os déficits induzidos por AMPT nas contagens de elevações centrais médias inverteram substancialmente a catalepsia induzida por AMPT. Os déficits induzidos por AMPT nas contagens de elevações médias foram também invertidas por todos os compostos de teste, embora isto somente alcançasse

significância estatística com o composto de teste 3.20. Os dados demonstram eficácia destes compostos neste modelo animal para doença de Parkinson.

Em conclusão, uma única dose oral de 10 mg/kg de qualquer um dos oito compostos de teste inibidores de HPPD (3.23, 3.18, 3.24, 3.11, 3.12, 3.20, 3.01 e 3.15) é eficaz para reverter a catalepsia induzida por AMPT e parcialmente ou completamente invertendo os déficits de elevações centrais no modelo de rato AMPT da doença de Parkinson. Estes efeitos ocorrem em pontos de tempo quando as concentrações da tirosina no plasma são elevadas.

## **DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO**

Esta lista de documentos referidos pelo autor da presente solicitação de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

### **Documentos de patente referidos na descrição**

- WO 0246387 A [0059]

### **Literatura não relacionada com patentes referida na descrição**

- Reagents for Organic Synthesis. J Wiley and Sons, 1967, vol. 1, 767-769 [0014]
- Haupstein et al. J. Amer. Chem. Soc., 1954, vol. 76, 1051 [0015]
- Ellis, M.K. ; Whitfield, A.C. ; Gowans, L.A. ; Auton, T.R. ; Provan, W.M. ; Lock, E.A. ; Lee, D.L. ; Smith, L.L. Characterization of the interaction of 2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]-4,4,6,6-tetra-methylcyclohexane-1,3,5-trione with rat hepatic 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Chemical Research Toxicology, 1996, vol. 9, 24-27 [0160]
- Ahlenius, S. ; Anden, N.E. ; Engel, J. Restoration of locomotor activity in mice by low L-DOPA doses after suppression by alpha-methyltyrosine but not reserpine. Brain Res., 1973, vol. 62, 189-199 [0171]
- Ahlenius, S. Reversal by L-dopa of the suppression of locomotor activity induced by inhibition of tyro-sine-hydroxylase and DA-beta-hydroxylase in mice. Brain Res., 1974, vol. 69, 57-65 [0171]
- Singh, A. ; Naidu, P.S. ; Kulkarni, S.K. FK506 as effective adjunct to L-dopa in reserpine-induced

catalepsy in rats. *Indian J. Exp. Biol.*, 2003, vol. 41,  
1264-1268 [0171]

**REIVINDICAÇÕES**

1. A utilização de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (composto 2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma doença neurodegenerativa.
2. A utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a dita doença é doença de Parkinson.
3. A utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o medicamento compreende o composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um composto adicional que é também capaz de inibir a 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenase (HPPD) num animal.
4. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o dito medicamento compreende um agonista da dopamina.
5. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o dito medicamento compreende levodopa e um inibidor da decarboxilase.
6. Um kit que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista de dopamina e um meio para a administração do mesmo a um animal.
7. Um kit que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de

levodopa e um meio para a administração do mesmo a um animal.

8. Um kit que comprehende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da decarboxilase e um meio para a administração do mesmo a um animal.

9. Um kit que comprehende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de inibidor da catecol-O-metil transferase e um meio para a administração do mesmo a um animal.

10. Um kit que comprehende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de inibidor da monoamina oxidase e um meio para a administração do mesmo a um animal.

11. Um kit que comprehende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto adicional, que é também capaz de inibir HPPD num animal, e um meio para a administração do mesmo a um animal.

12. Uma composição farmacêutica que comprehende, como um ingrediente activo, o composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto adicional que é também capaz de inibir HPPD num animal, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agonista da dopamina, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

14. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e um inibidor da decarboxilase, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

16. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de inibidor de catecol-O-metil transferase, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

17. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor de HPPD e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um inibidor da monoamina oxidase e um meio para a administração do mesmo a um animal.

18. Uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 17, que está numa forma adequada para administração oral ou parentérica.

19. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, que está na forma palatável, adequada para administração oral, seleccionada do grupo que consiste em: comprimidos; pastilhas; cápsulas; suspensões aquosas; suspensões oleosas; emulsões; pós dispersíveis; grânulos dispersíveis; xaropes e elixires.

20. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, que se destina a utilização oral e que está na forma de cápsulas de gelatina dura ou mole.

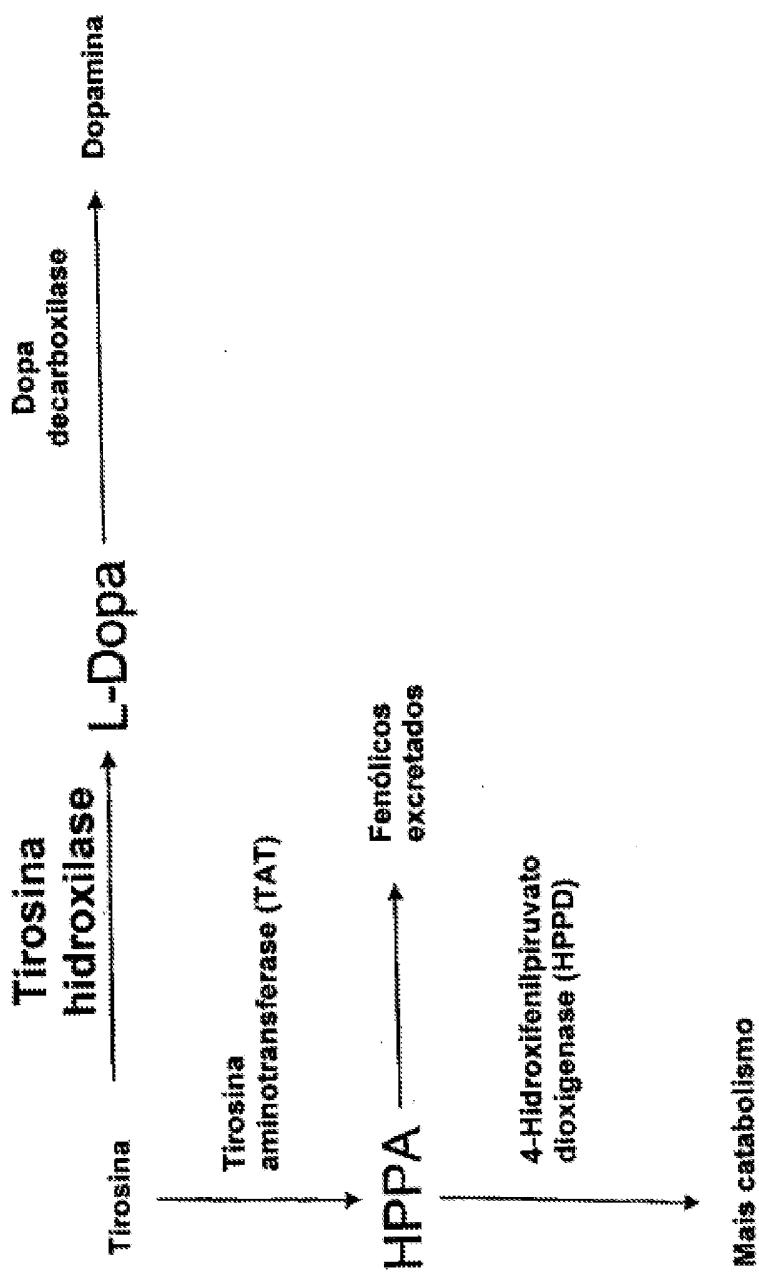
21. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, que está numa forma adequada para administração parentérica.

22. Um quantidade farmaceuticamente eficaz do composto 2 ou uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 21 para utilização no tratamento e/ou prevenção de uma doença neurodegenerativa.

23. Um composto ou uma composição para utilização de acordo com a reivindicação 22 em que a dita doença é tratada.

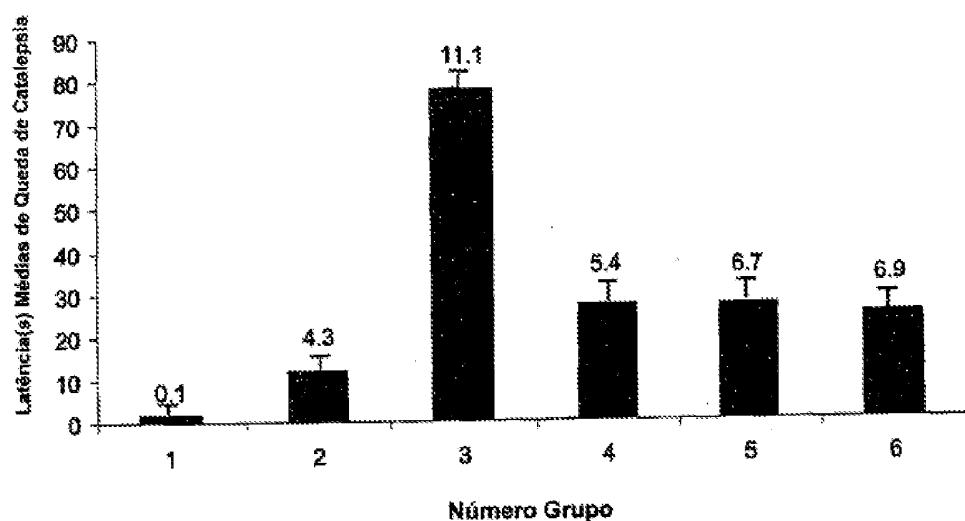
24. Um composto ou uma composição para utilização de acordo com a reivindicação 22 ou 23, em que o dito animal é um ser humano.

25. Um composto ou uma composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 24, em que a dita doença neurodegenerativa é doença de Parkinson.

**FIGURA 1**

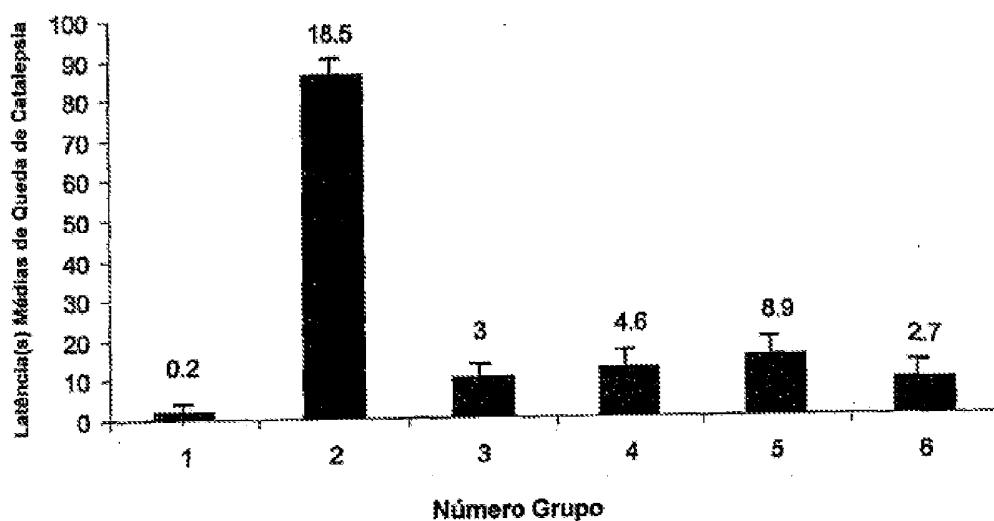
**FIGURA 2**

Quadro 1.4 – Latência(s) Médias de Queda de Catalepsia



**FIGURA 3**

Quadro 1.5 – Latência(s) Médias de Queda de Catalepsia



**FIGURA 4**

Quadro 1.6 ~ Latência(s) Médias de Queda de Catalepsia

