



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

(21) **PI0616898-1 A2**

(22) Data de Depósito: 05/10/2006
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



* B R P I 0 6 1 6 8 9 8 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/4709 2006.01
A61K 31/4725 2006.01
A61K 31/502 2006.01
A61K 31/5377 2006.01
A61P 17/00 2006.01
A61P 17/06 2006.01
A61P 17/08 2006.01
A61P 29/00 2006.01
A61P 37/00 2006.01
A61P 37/08 2006.01
A61P 43/00 2006.01
C07D 401/04 2006.01
C07D 401/14 2006.01

(54) Título: **AGENTE DE TRATAMENTO DE DERMATITE TÓPICA E USO DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2005 JP 2005-292040

(73) Titular(es): MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

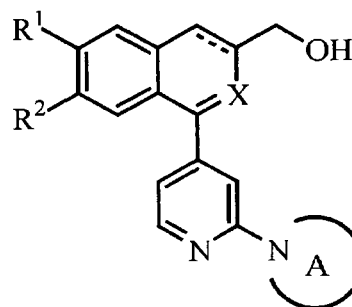
(72) Inventor(es): ATSUKO NAOTSUKA, MATSUO KIKUCHI

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

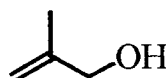
(86) Pedido Internacional: PCT JP2006319932 de 05/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/043426 de 19/04/2007

(57) **Resumo:** AGENTE DE TRATAMENTO DE DERMATITE TÓPICA E USO DO MESMO. A presente invenção refere-se a um agente de tratamento de dermatite tópica que compreende um composto de piridina representado pela fórmula a seguir [I]; na qual R¹ e R², cada um, representam um grupo alcóxi inferior, =X- representa um grupo representado pela fórmula: ou um grupo representado pela fórmula: =N-, Anel A representa um grupo heterocíclico contendo nitrogênio bicíclico saturado ou insaturado tendo 1 a 4 substituintes selecionados de grupo hidroxila, grupo oxo, um grupo alcóxi inferior, um grupo dialquil aminofenila inferior, um grupo piperidino-alcóxi inferior, um grupo morfolino-alcóxi inferior, um grupo cicloalquilamino inferior-alquilamino inferior, grupo piridila e grupo morfolino, e representa uma ligação simples ou uma ligação dupla, ou um sal farmacologicamente aceitável deste como um ingrediente ativo.



[I]



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**AGENTE DE TRATAMENTO DE DERMATITE TÓPICA E USO DO MESMO**".

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um agente tópico novo útil para o tratamento de dermatite como dermatite atópica e outras.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

Dermatite é uma doença inflamatória na pele contra vários tipos de invasão endogenética e exogenética, e a doença inclui dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite seborréica, eczema numular, eczema de auto-sensibilização e outras. Estas dermatites acompanham coceira em muitos casos. Também, destas, dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica curável que repete remissão e exacerbação, e envolvimento de uma reação de fase tardia que acompanha invasão de eosinófilos ou linfócito e produção de vários tipos de citocinas em um sítio de inflamação tem sido sugerido para patogenia e cronicidade da doença (Literaturas de Não-Patente 1 e 2).

Para o tratamento de dermatite atópica, um tratamento por um medicamento dependendo do sintoma tem sido empregado em combinação com remoção de fatores de doenças causativas ou exacerbação e cuidado de pele, e um agente esteróide tópico tem sido principalmente usado contra inflamação. Também, tacrolimo que é um tipo de um agente imunossupressor tem sido recentemente usado para o tratamento de dermatite atópica. Porém, estes medicamentos existentes não são necessariamente satisfeitos nos pontos de segurança e efeitos colaterais. Desse modo, foi desejado desenvolver um agente terapêutico para dermatite que não só tenha eficácia mas também segurança alta.

Foi conhecido que o Composto [I], que é um ingrediente ativo da presente invenção, tem atividade inibidora de fosfodiesterase IV seletiva (PDE IV), e é útil como um agente para a profilaxia e o tratamento de asma e similares. (Literaturas de Patente 1 e 2). Porém, não tem sido relatado que o dito Composto [I] seja útil como um agente para tratamento de dermatite como dermatite atópica e outras.

Literatura de Patente 1: EP 748.805 B (pág. 2)

Literatura de Patente 2: EP 848.000 B (pág. 2)

Literatura de Não-Patente 1: Iwamoto et al., J. Leukoc. Biol., Vol. 52, páginas 572-578 (1992)

5 Literatura de Não-Patente 2: Frigas et al., J. Allergy Clin. Immunol., Vol. 77, páginas 527-537 (1986)

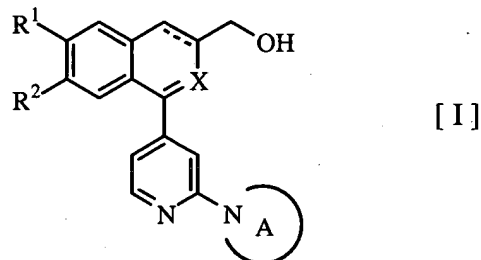
DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM SOLUCIONADOS PELA INVENÇÃO

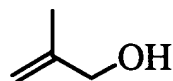
10 A presente invenção é para prover um agente tópico novo útil para o tratamento de dermatite como dermatite atópica e outras.

MEIOS PARA SOLUCIONAR OS PROBLEMAS

A presente invenção refere-se a um agente de tratamento de dermatite tópica que compreende, como um ingrediente ativo, um composto representado pela fórmula a seguir [I]:



15 na qual R¹ e R², cada um, representam um grupo alcóxi inferior,
 =X- representa um grupo representado pela fórmula:



20 ou um grupo representado pela fórmula: =N-, Anel A representa um grupo heterocíclico contendo nitrogênio bicíclico saturado ou insaturado tendo 1 a 4 substituintes selecionados de grupo oxo, grupo hidroxila, um grupo alcóxi inferior, um grupo dialquil aminofenila inferior, um grupo piperidino-alcóxi inferior, um grupo morfolino-alcóxi inferior, um grupo cicloalquilamino inferior-alquilamino inferior, grupo piridila e grupo morfolino, e --- representa uma ligação simples ou uma ligação dupla,

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

A presente invenção também se refere a um uso do composto representado pela fórmula [I] supracitada ou um sal farmacêuticamente aceitável deste para a fabricação de uma preparação a ser usada para um tratamento tópico de dermatite.

- 5 A presente invenção também se refere a um método para tratar dermatite que compreende aplicar uma preparação que compreende o composto representado pela fórmula [I] supracitada ou um sal farmacêuticamente aceitável deste como um ingrediente ativo para a parte afetada.

EFEITOS DA INVENÇÃO

- 10 O agente de tratamento de dermatite tópica da presente invenção mostrou um excelente efeito inibidor de inchaço da orelha em um modelo de dermatite (camundongo), de forma que é útil para o tratamento de dermatite como dermatite atópica e outras. Também, ele tem um efeito colateral pequeno em uma pele (fotosensibilidade, citotoxicidade e similares),
15 de forma que tem uma característica de que a segurança é alta como um agente de tratamento de dermatite tópica.

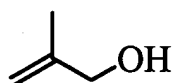
MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

- No Composto [I] que é um ingrediente ativo da presente invenção, como o grupo heterocíclico contendo nitrogênio bicíclico saturado ou
20 insaturado representado pelo Anel A, podem ser mencionados, por exemplo, grupo quinolila, grupo diidroquinolila, grupo tetraidroquinolila, grupo isoquinolila, grupo diidroisoquinolila, grupo tetraidroisoquinolila, grupo ftalazinila, grupo diidroftalazinila ou outros. Destes, o grupo tetraidroquinolila ou o grupo diidroisoquinolila é preferido. Como exemplos específicos dos substituintes
25 neste grupo heterocíclico podem ser mencionados 1 a 4 grupos selecionados do grupo oxo, grupo hidroxila, um grupo alcóxi inferior (grupo metóxi e similares), um grupo dialquil aminofenila inferior (grupo dimetilaminofenila e similares), um grupo piperidino-alcóxi inferior (grupo piperidinoetóxi e similares), um grupo morfolino-alcóxi inferior (grupo morfolinoetóxi e similares), um
30 grupo cicloalquilamino inferior-alquilamino inferior (grupo cicloexilaminopropilamino e similares), grupo piridila e grupo morfolino.

Como o grupo alcóxi inferior de R¹ e R², podem ser menciona-

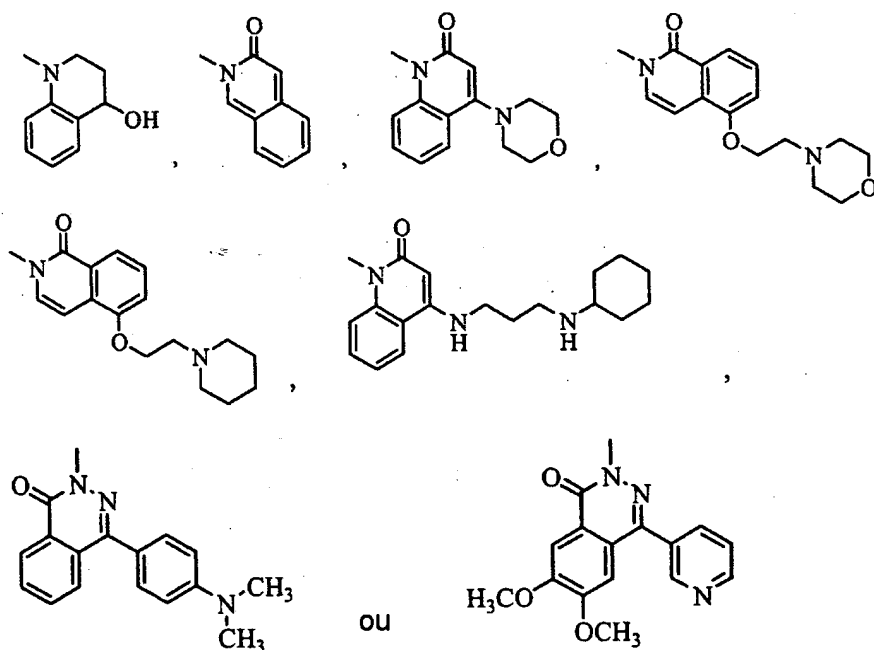
dos, por exemplo, grupo metóxi, grupo etóxi ou outros, e destes, grupo metóxi é preferido.

Dentre os Compostos [I] que são ingredientes ativos da presente invenção, como exemplos específicos dos compostos preferidos pode ser mencionado, um composto em que R¹ e R² são grupos metóxi, e =X- é um grupo representado pela fórmula:

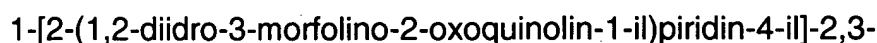


Como o outro Composto preferido [I], pode ser mencionado um composto em que R¹ e R² são grupos metóxi, e =X- é um grupo representado pela fórmula: =N-

Dentre os Compostos [I] que são ingredientes ativos da presente invenção, como compostos mais preferidos pode ser mencionado, um composto em que o Anel A é um grupo representado pela fórmula:



Entre os ingredientes ativos supracitados de acordo com a presente invenção, compostos particularmente preferidos podem ser mencionados um composto selecionado de:



- bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[1,2-diidro-5-(2-piperidinoetóxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[1,2-diidro-5-(2-morfolinoetóxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 5 1-[2-[1,2-diidro-3-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-(4-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il)piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 10 1-[2-[(4S)-4-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il]-piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[(4R)-4-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il]-piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[1,2-diidro-4-[3-(cicloexilamino)propilamino]-2-oxoquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 15 1-[2-[4-(dimetilaminofenil)ftalazin-1(2H)-ona-2-il]-piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[6,7-dimetóxi-4-(3-piridil)ftalazin-1(2H)-ona-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno; e
 20 (3S)-1-[2-[4-(dimetilaminofenil)ftalazin-1(2H)-ona-2-il]piridin-4-il]-3,4-diidro-3-hidroximetil-6,7-dimetóxi-isoquinolina;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

No Composto [I] que é um ingrediente ativo da presente invenção, quando tiver um carbono assimétrico no esqueleto de diidroisoquinolina ou no grupo cíclico A, há um número plural de estereoisômeros (isômero diastereomérico, isômero óptico) com base no(s) carbono(s) assimétrico(s), e qualquer um dos dois dos estereoisômeros e uma mistura destes são contidos no(s) ingrediente(s) ativo(s) da presente invenção.

Além disso, no Composto [I] que é um ingrediente ativo da presente invenção, os produtos solvatados como um hidrato e similares são contidos.

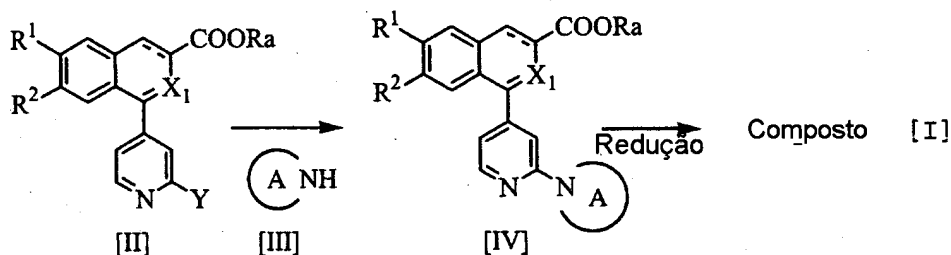
Como um sal farmacêuticamente aceitável do Composto [I] su-

praticado, pode ser mencionado, por exemplo, um sal inorgânico como cloridrato, sulfato e bromidrato, um sal de ácido orgânico tal como acetato, fumarato, oxalato, metanossulfonato, maleato e p-toluenossulfonato.

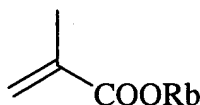
O agente de tratamento de dermatite tópica da presente invenção é útil para o tratamento de dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite seborréica, psoríase, eczema (eczema numular, eczema de auto-sensibilização e similares) e similares.

Também, no Composto [I] que é um ingrediente ativo da presente invenção, um composto que não mostra substancialmente toxicidade tal como irritação local, fotossensibilidade de pele e similares, pelo menos na faixa de uma dose eficaz para tratamento de dermatite tópica. Um agente de tratamento de dermatite tópica que compreende um tal composto da presente invenção é útil no ponto de segurança.

O Composto [I] supracitado ou um sal farmacologicamente aceitável deste pode ser obtido por um método conhecido (por exemplo, um método descrito na Patente EP No. 748.805 ou Patente EP No. 848.000: vide o esquema de reação a seguir).



No esquema de reação supracitado, R^a representa um grupo protetor para o grupo carboxila, $=X_1-$ representa um grupo representado pela fórmula: $=N-$ ou representado pela fórmula:

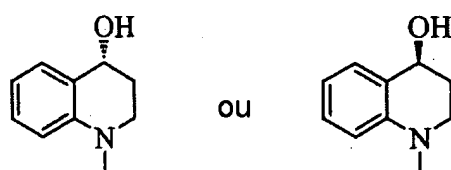


(Rb representa um grupo protetor para o grupo carboxila)

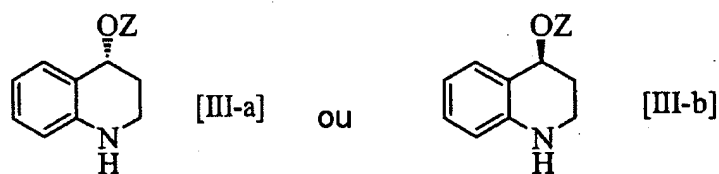
Y representa um átomo de halogênio, e os outros símbolos têm os mesmos significados como definidos acima.

Como o grupo protetor para o grupo carboxila, pode ser mencionado, por exemplo, um grupo alquila inferior e similares.

Dentre o Composto [I] que é um ingrediente ativo da presente invenção, um composto em que o Anel A é um grupo representado pela fórmula a seguir:



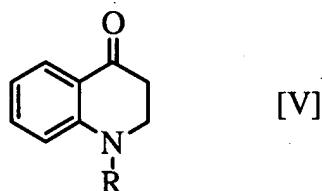
pode ser preparado, por exemplo, condensando um composto de tetraidroquinolina opticamente ativo representado pela fórmula a seguir:



em que OZ representa um grupo hidroxila protegido,

e o Composto [II], reduzindo o dito produto de reação através de boridreto de sódio e similares, e depois, removendo o grupo protetor (por exemplo, grupo terc-butildimetilsilila e similares) para o grupo hidroxila do produto.

O composto de tetraidroquinolina opticamente ativo [III-a] ou [III-b] supracitado pode ser preparado, por exemplo, submetendo um composto de 4-oxotetraidroquinolina representado pela fórmula [V]:



em que R representa um grupo protetor para o grupo amino, para redução assimétrica na presença de um catalisador de CBS como (R)- ou (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina e um composto de boro hidrogenado, depois, introduzindo um grupo protetor tal como um grupo terc-butildimetilsilila e similares, no grupo hidroxila na posição 4 do produto, e removendo o grupo protetor

(R) para o grupo amino. Como o grupo protetor para o grupo amino, pode ser mencionado, por exemplo, grupo benziloxycarbonila e similares.

No agente de tratamento de dermatite tópica da presente invenção, além do Composto [I] ou um sal farmacêuticamente aceitável deste que é um ingrediente ativo, um aditivo para uma preparação farmacêutica como um intensificador de absorção, um agente de ajuste de pH, um conservante, um agente aromatizante, um agente dispersante, um umectante, um estabilizante, um agente de suspensão, um tensoativo e similares, podem ser formulados sozinhos ou em combinação de dois ou mais em mistura, se desejado.

Como o intensificador de absorção, pode ser mencionado, por exemplo, um álcool monoídrico tendo 20 ou menos átomos de carbono (álcool etílico, álcool isopropílico, álcool estearílico e similares), derivados de pirrolidona (2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona e similares), uréias (uréia, tiouréia e similares), ciclodextrinas (α -ciclodextrina e similares), mentol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, tioglicolato de cálcio, limoneno e similares. Um teor do intensificador de absorção pode variar, dependendo da forma de dosagem, ingredientes da base e similares, e em geral, são desejavelmente 0,1% em peso ou mais, preferivelmente 0,3% em peso ou mais para o propósito de eficazmente produzir uma ação intensificadora de absorção, e desejavelmente 10% em peso ou menos, preferivelmente 5% em peso ou menos para o propósito de inibir efeito colateral.

Exemplos específicos do agente de ajuste de pH podem ser mencionados, por exemplo, um ácido inorgânico como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e similares, um ácido orgânico tal como ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico e similares, um sal de metal destes ácidos e similares. Uma quantidade do agente de ajuste de pH a ser formulado pode variar, dependendo da forma de dosagem ou ingredientes da base, e em geral, é preferivelmente assim formulada de forma que um pH da preparação muda de 4 para 8.

Exemplos específicos do conservante podem ser mencionados, por exemplo, ácido p-hidroxibenzóico, metilparabeno, clorobutanol, álcool

benzílico, p-hidroxibenzoato de metila e similares.

Exemplos específicos do agente aromatizante podem ser mencionados, por exemplo, mentol, óleo de rosa, óleo de eucalipto, d-cânfora e similares, e exemplos específicos do agente dispersante podem ser mencionados, por exemplo, metafosfato de sódio, polifosfato de potássio, anidrido de ácido silícico e similares.

Exemplos específicos do umectante podem ser mencionados, por exemplo, propileno glicol, glicerina, sorbitol, lactato de sódio, hialuronato de sódio e similares, e exemplos específicos do estabilizante podem ser mencionados, por exemplo, hidrogenossulfito de sódio, tocoferol, ácido etileno-

nodiamino tetraacético (EDTA), ácido cítrico e similares.

Exemplos específicos do agente de suspensão podem ser mencionados, por exemplo, pó de tragacanto, pó de goma arábica, bentonita, carboximetil celulose sódica e similares, e exemplos específicos do tensoativo podem ser mencionados, por exemplo, óleo de rícino endurecido com polioxietileno, éster de ácido graxo de sorbitano como sesquioleato de sorbitano e similares, estearato de polioxila e similares.

Um agente de tratamento de dermatite da presente invenção pode ser usado como um agente tópico para o propósito de administrá-lo diretamente a uma área de dermatite, e uma forma de dosagem deste pode ser mencionada, por exemplo, um unguento, um creme, uma loção, um linimento, um cataplasma, um curativo, um emplasto, um gesso, um líquido e similares.

Quando a forma de dosagem supracitada for um unguento ou um creme, uma base oleaginosa, uma base solúvel em água, uma base de emulsão ou uma base de suspensão pode ser usada como uma base.

Como base oleaginosa, podem ser mencionados, por exemplo, um hidrocarboneto (um hidrocarboneto tendo 12 a 32 átomos de carbono, parafina líquida, vaselina branca, esqualeno, esqualano, base plástica e similares), um álcool superior (um álcool monoídrico alifático tendo 12 a 30 átomos de carbono como álcool laurílico, álcool cetílico, álcool estearílico, álcool oléico e similares), um ácido graxo superior (um ácido graxo saturado

ou insaturado tendo 6 a 32 átomos de carbono como ácido palmítico e ácido esteárico), um éster de ácido graxo superior (um éster de ácido graxo como palmitato de miristila e estearato de estearila; um éster de um ácido graxo tendo 10 a 32 átomos de carbono como lanolina e cera de carnaúba, e um álcool monoídrico alifático tendo 14 a 32 átomos de carbono; um éster de um ácido graxo saturado ou insaturado tendo 10 a 22 átomos de carbono e glicerina, como monolaurato de glicerila, e seu produto hidrogenado, e similares), óleo vegetal, óleo animal e similares.

Como base solúvel em água, pode ser mencionado, por exemplo, um glicol (etileno glicol, propileno glicol, polietileno glicol e similares), e similares.

Como base de emulsão, podem ser mencionadas, por exemplo, uma base do tipo óleo-em-água, uma base do tipo água-em-óleo e outras. Como base do tipo óleo-em-água, podem ser mencionados uma base preparada emulsificando ou dispersando um componente como a lanolina supracitada, propileno glicol, álcool estearílico, vaselina, óleo de silicone, parafina líquida, monoestearato de glicerila, polietileno glicol e similares, em uma fase aquosa na presença ou na ausência de um tensoativo, e similares. Como base do tipo água-em-óleo, pode ser mencionada uma base preparada acrescentando água a um componente como vaselina, um álcool alifático superior, parafina líquida e similares, na presença de um tensoativo não-iônico, e emulsificando ou dispersando a mistura, e similares. Também, como base da suspensão, pode ser mencionada uma base aquosa preparada adicionando um agente de suspensão tal como amido, glicerina, uma carboximetil celulose de viscosidade alta, polímero de carboxivinila e similares à água para fazer um gel, e similares.

Um agente de tratamento de dermatite da presente invenção pode ser preparado por um método de preparação convencionalmente empregado de uma preparação tópica. Por exemplo, um unguento ou um creme podem ser preparados misturando e amassando, emulsificando ou suspendendo as matérias-primas de uma base dependendo da respectiva forma de dosagem para preparar a base, adicionando um(ns) ingrediente(s) ativo(s) e

vários tipos de aditivos, e misturando-o(s) em um misturador tal como um misturador de parafuso e similares.

A loção pode ser usada em qualquer forma como um tipo de suspensão, tipo de emulsão e solução. Como uma base para a loção do tipo suspensão, pode ser mencionada uma mistura de um agente de suspensão 5 incluindo gomas como goma arábica, goma tragacanto e outras, celuloses como metil celulose, hidroxietil celulose e outras, argilas como bentonita e outras com água, e similares. Como uma base para a loção do tipo emulsão, pode ser mencionada uma base em que água e uma substância oleosa in- 10 cluindo um ácido alifático como ácido esteárico, ácido oléico e similares, um álcool superior tal como álcool estearílico, álcool cetílico e similares, são emulsificados, e similares. Como uma base para a loção do tipo solução, podem ser mencionados água e um álcool como etanol, glicerina, propileno glicol e similares. A loção pode ser preparada, por exemplo, acrescentando 15 vários componentes de base à água purificada, misturando e agitando os mesmos, depois, adicionando um/uns ingrediente(s) ativo(s) e um/uns aditivo(s) à mistura, e submetendo à filtração, se necessário.

Como uma base para o linimento, podem ser mencionados, por exemplo, óleos vegetais como azeite de oliva e similares, alcoóis como eta- 20 nol, isopropanol e similares, ou uma mistura dos acima com água, e similares. O linimento pode ser preparado, por exemplo, dissolvendo um ingrediente ativo na base, e adicionando um/uns aditivo(s) a uma preparação para a mistura se desejado e misturando os mesmos.

Como uma base para um cataplasma, pode ser mencionado, 25 por exemplo, polímero solúvel em água como ácido poliacrílico, álcool polivínico e polivinil pirrolidona e similares. O cataplasma pode ser preparado, por exemplo, misturando um ingrediente ativo, a base e um/uns aditivo(s) opcionalmente desejado(s) a uma preparação, aquecendo os mesmos e depois esfriando.

30 Como uma base para o curativo, emplasto ou gesso, podem ser usados, por exemplo, um suporte como tecido não-tecido e similares, um elastômero tal como borracha natural, borracha de isopreno e similares, um

material de enchimento como flor de zinco, óxido de titânio e similares, um aderente como uma resina de terpeno e similares, um agente de descamação como acetato de vinila e similares, um agente amaciante como parafina líquida e similares, um agente antienvelhecimento como dibutilidroxitolueno (BHT) e similares, em uma combinação opcional destes. O curativo, emplasto, gesso e similares podem ser preparados pela maneira convencional tal como um método de solução, um método de termocompressão e similares.

Como o solvente para a preparação do líquido, podem ser mencionados, por exemplo, água, etanol, álcool isopropílico, álcool benzílico, polietileno glicol (PEG400 e similares), propileno glicol, carbonato de propileno ou uma mistura destes, e similares. Também, o dito líquido pode ser usado impregnando com gaze, um curativo de ferida e similares.

Uma quantidade do ingrediente ativo a ser formulado na preparação supracitada pode variar dependendo de uma forma da preparação, e, por exemplo, no caso de um unguento ou um creme, é preferivelmente 0,0025 a 5% em peso, particularmente 0,005 a 0,5% em peso, e no caso de um líquido, é preferivelmente 0,1 a 200 mg/ml, particularmente 0,2 a 20 mg/ml. Uma dose de administração do agente de tratamento de dermatite da presente invenção pode ser determinada dependendo de um tipo ou sintoma de dermatite e similares, e uma quantidade adequada da preparação supracitada pode ser aplicada a uma área doente de uma vez a várias vezes ao dia.

No presente relatório descritivo, o termo alquila inferior ou alcóxi inferior significa uma alquila ou alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente uma alquila ou alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono, e cicloalquila inferior significa uma cicloalquila tendo 3 a 8 átomos de carbono, preferivelmente uma cicloalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono.

EXEMPLOS

No seguinte, a presente invenção é especificamente explicada referindo-se aos Experimentos e similares, mas a presente invenção não é limitada por estes Experimentos e similares.

EXPERIMENTO

(1) Efeitos dos compostos de teste em modelo de dermatite de contato

(método)

Camundongos BALB/c machos (BALB/c AnNCrI/Crlj, 5 semanas de idade, período de aclimação: uma semana, peso do corpo: 20 a 30 g, um grupo: 4 a 6 camundongos, disponíveis de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) foram sensibilizados por aplicação epicutânea de 100 µL de 0,5% (p/v) de solução de oxazolona (Solvente: acetona) no abdômen raspado (Dia 0). Ao 7º dia (Dia 7) após sensibilização, os camundongos foram revestidos em ambos os lados das orelhas direitas por aplicação tópica de 20 µL (10 µL para cada lado) de 0,5% (p/v) de solução de oxazolona contendo 1% (p/v) dos respectivos compostos de teste (Solvente: acetona ou uma mistura de quantidade igual de acetona/etanol). [Espessura da orelha foi medida antes e 24 horas após o teste desafio usando uma medida de espessura]. No grupo de controle, camundongos sensibilizados foram testados com 20 µL de 0,5% (p/v) de solução de oxazolona contendo nenhum composto de teste (Solvente: acetona) nas orelhas direitas.

COMPOSTOS DE TESTE

Os compostos de teste usados neste Experimento são mostrados nas Tabelas a seguir 1 a 3.

TABELA 1

Nº do Composto	R ¹	R ²	Anel A
(1)*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
(2)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
(3)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
(4)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
(5)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

*: Cloridrato.

TABELA 2

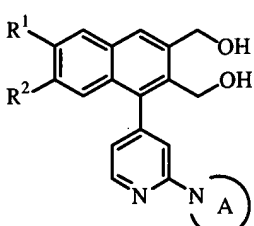
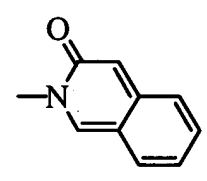
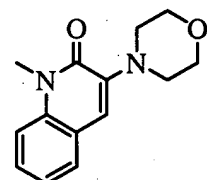
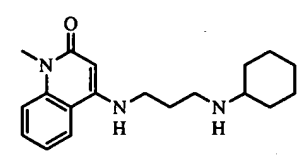
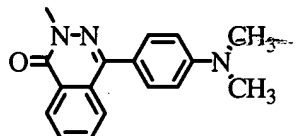
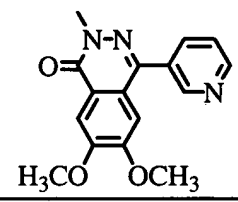
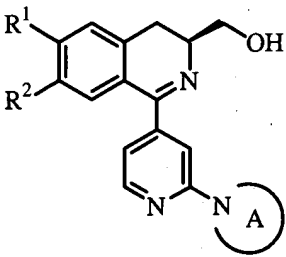
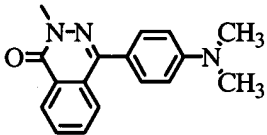
			
Nº do Composto	R ¹	R ²	Anel A
(6)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
(7)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
(8)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
(9)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
(10)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

TABELA 3

			
Nº do Composto	R ¹	R ²	Anel A
(11)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

(RESULTADO)

Efeitos dos respectivos compostos de teste foram expressos pela taxa inibitória de inchaço da orelha(%) calculado pela fórmula a seguir.

5 Os resultados são como mostrados na Tabela 4 a seguir.

A taxa inibitória de inchaço da orelha(%) = [1-(média da inchaço da orelha do grupo tratado com o composto de teste/média da inchaço da orelha do grupo de controle)] x 100

10 Nota) A inchaço da orelha = Espessura da orelha 24 horas após o teste de desafio no Dia 7 - Espessura da orelha antes do teste de desafio no Dia 7

(2) Efeitos dos compostos de teste sobre os modelos de dermatite induzidos pela aplicação tópica repetida de hapteno.

MÉTODO:

15 No Dia 7, camundongos BALB/c machos (BALB/c AnNCrIcrIj, 5 semanas de idade, período de aclimação: uma semana, peso do corpo: 20 a 30 g, um grupo: 4 a 6 camundongos, disponíveis de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) foram sensibilizados em ambos os lados das orelhas direitas por uma aplicação tópica de 20 µL (10 µL para cada lado) de 0,5% (p/v) de solução de oxazolona (Solvente: acetona)(Dia - 7). Nos respectivos pontos do 7º dia (Dia 0), 9º dia (Dia 2), 11º dia (Dia 4), 14º dia (Dia

20

7) e 16º dia (Dia 9) após sensibilização, os camundongos foram desafiados em ambos os lados das orelhas direitas por aplicação tópica de 20 µL (10 µL para cada lado) de 0,5% (p/v) de solução de oxazolona contendo 1% (p/v) dos respectivos compostos de teste (Solvente: acetona ou uma mistura de
5 quantidade igual de acetona/etanol). A espessura da orelha foi medida antes do teste desafio da solução ou suspensão de composto de teste usando uma medida de espessura. Ao dia final (Dia 9), a espessura da orelha foi medida também 24 horas após o teste desafio. No grupo de controle, os animais sensibilizados foram testados com 20 µL de 0,5% (p/v) de solução de
10 oxazolona não contendo qualquer composto de teste (Solvente: acetona) nas orelhas direitas.

COMPOSTO DE TESTE:

Compostos descritos nas Tabelas 1 a 3 supracitadas foram usados.

15 RESULTADOS:

Efeitos dos respectivos compostos de teste foram expressos com a taxa inibitória de inchação da orelha(%) calculada seguindo a fórmula. Os resultados são como mostrados na Tabela 4.

20 A taxa inibitória de inchação da orelha(%) = $[1 - (\text{média da inchação da orelha do grupo tratado com composto de teste} / \text{média da inchação da orelha do grupo de controle})] \times 100$

Nota) Média da inchação da orelha = (Espessura da orelha 24 horas após o teste desafio final no Dia 9) - (Espessura da orelha antes da sensibilização no Dia -7)

TABELA 4

Composto teste (Nº do Composto)	Taxa inibitória de inchação da orelha(%)	
	Modelo de dermatite de contato	Modelo de dermatite induzido por repetidas aplicações de hapteno
(1)	74,0	50,0
(2)	74,0	47,0
(3)	74,0	55,0
(4)	78,0	53,0
(5)	75,0	50,0
(6)	75,0	51,0
(7)	68,0	49,0
(8)	75,0	37,0
(9)	52,0	60,0
(10)	66,0	-
(11)	69,0	51,0

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 1

(1) 200 ml de uma solução de tolueno contendo 20,00 g de 1-(2-bromo-4-piridil)-2,3-bis(metoxicarbonil)-6,7-dimetoxinaftaleno foram colocados em ultra-som sob pressão reduzida, depois, 975 mg de acetato de paládio, 1009 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfônio, 13,72 g de (4S)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1,2,3,4-tetraidroquinolina e 6,26 g de terc-butóxido de sódio foram adicionados à mistura sob temperatura ambiente, e após substituir a atmosfera com nitrogênio, a mistura foi agitada a 100°C durante 4 horas. Após esfriar a mistura permitindo repousar, 100 ml de uma solução de

cloreto de amônio aquosa saturada, 100 ml de água e 100 ml de acetato de etila foram adicionados à mistura de reação, e a dita mistura foi filtrada com Celite. Celite foi lavado com 100 ml de acetato de etila, e a camada orgânica foi separada. A dita camada orgânica foi lavada com 100 g de 20% de solução salina, secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentrada. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (n-hexano:acetato de etila = 5:1 a 4:1) para obter 22,31 g (Rendimento: 80%) de 1-[2-[(4S)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(metoxicarbonil)-6,7-dimetoxinaftaleno.

10 MS (APCI) m/z: 643 [M+H]⁺

$[\alpha]_D^{28} = -62^\circ$ (metanol, c=1).

(2) A 212 ml de uma solução de tetraidrofurano contendo 21,21 g do composto obtido (1) supracitado foram adicionados 8,74 g de boroidreto de sódio em temperatura ambiente, e depois, 16,9 ml de metanol foram adicionados a gotas à mistura a 60°C por 2 horas. À dita mistura de reação foram também adicionados 8,74 g de boroidreto de sódio na mesma temperatura, e 16,9 ml de metanol foram adicionados em gotas à mistura por 2 horas. Após esfriar a mistura permitindo repousar, 212 g de 20% de solução salina foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi extraída com 212 ml de acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com 212 ml de acetato de etila, as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com 212 g de 20% de solução salina, secadas em 10,6 g de sulfato de magnésio anidro, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 1/1 a 2/1) para obter 17,86 g (Rendimento: 92%) de 1-[2-[(4S)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxi metil)-6,7-dimetoxinaftaleno.

25 MS (APCI) m/z: 587 [M+H]⁺

$[\alpha]_D^{28} = -77^\circ$ (metanol, c=1).

30 (3) A 17,00 g do composto obtido (2) supracitado foram adicionados 8,3 ml de ácido acético e 289 ml de solução de fluoreto de tetrabutílica amônio-tetraidrofurano a 1M em um banho de água, e a mistura foi agitada

em temperatura ambiente durante 4 horas. À mistura de reação foram também adicionados 145 ml de solução de fluoreto de tetrabutíil amônio-tetra-
 idrofurano a 1M em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada na mesma
 temperatura durante 2 horas. À mistura de reação foram adicionados 6% de
 5 solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa e 25% de solução salina, e
 extraída com acetato de etila. O extrato foi secado em sulfato de magnésio
 anidro, filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo
 resultante foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel
 (Solvente; clorofórmio/metanol = 99/1 a 96/4) para obter 10,4 g (Rendimento:
 10 72%) de 1-[2-[(4S)-4-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hi-
 droximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno como um produto bruto. A 30,6 ml de uma
 solução de etanol contendo 10,2 g do dito composto foram adicionados 10,6
 ml de água a 40°C. Após precipitação dos cristais, 306 ml de água foram
 adicionados à mistura para esfriar o mesmo. Cristais precipitados foram co-
 15 lhidos através de filtração, lavados com 20,6 ml de água, e secados em tem-
 peratura ambiente sob pressão reduzida para obter 8,66 g (Rendimento:
 85%, Pureza Óptica: 99,9% ee) de 1-[2-[(4S)-4-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroqui-
 nolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno como cristais.

MS (APCI) m/z: 493 [M+H]⁺

20 $[\alpha]_D^{22} = -92,2^\circ$ (metanol, c=1).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 2

Compostos de partida correspondentes foram tratados da mes-
 ma maneira como no Exemplo de preparação 1 para produzir 1-[2-[(4R)-4-
 hidróxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimeto-
 25 xinaftaleno.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA

(1) Em 20 ml de tetraidrofurano foram dissolvidos 5,04 g de 2,3-
 diidro-4-quinolona a 25°C, depois, à solução foram adicionados 5,6 ml de
 cloreto de benziloxicarbonila, 15 ml de água e 4,73 g de carbonato de potás-
 30 sio sob refrigeração com gelo, e a dita mistura foi agitada a 25°C durante 24
 horas. Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação, e a camada orgâ-
 nica foi separada, secada em sulfato de magnésio anidro, e depois, filtrada.

O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em 35 ml de álcool isopropílico sob aquecimento. A dita solução foi esfriada gradualmente, e os cristais precipitados foram colhidos através de filtração sob refrigeração a gelo. Os cristais resultantes foram lavados com 25 ml de álcool isopropílico frio, e secados a 50°C durante 16 horas para obter 8,98 g (Rendimento: 93%) de 1-benziloxicarbonil-2,3-diidro-4-quinolona.

MS (APCI) m/z: 282 [M+H]⁺

IR (ATR) ν = 1708, 1683 cm⁻¹.

(2) A uma mistura compreendendo 1,0 ml de uma solução de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina e 5 ml de tetraidrofurano foi adicionado em gotas 1,4 ml de complexo de borano-tetraidrofurano a 1,0M a 25°C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 15 minutos. À dita mistura de reação foram adicionados em gotas 7 ml de uma solução de tetraidrofurano contendo 281 mg do composto obtido (1) supracitado por 5 minutos. Após adicionar 1 ml de metanol em gotas à mistura de reação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e 10 ml de diclorometano e 10 ml (pH 4,0) de um tampão de ftalato foram adicionados ao resíduo. A camada aquosa foi removida da dita mistura, e depois, água foi adicionada à mesma. A camada orgânica foi colhida por separação, secada em sulfato de magnésio anidro, e depois, filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; hexano/ acetato de etila = 2:1) para obter 283 mg (Rendimento: Pureza Óptica Quantitativa: 97% ee) de (4S)-1-benziloxicarbonil-4-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroquinolina.

MS (APCI) m/z: 301 [M+H]⁺

IR (ATR) ν = 3417, 1686 cm⁻¹.

(3) A 424 ml de uma solução de dimetilformamida contendo 28,33 g do composto obtido no (2) supracitado foram adicionados 40,85 g de imidazol e 45,22 g de cloreto de terc-butildimetilsilila em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada, e depois, 280 ml de acetato de etila e 140 ml de água foram adicionados ao resíduo para lavar a mesma. A camada orgânica foi lavada com 140 ml de 10% de solução de ácido cítrico aquosa,

140 ml de 3% de solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa e 57 ml de 20% de solução salina, secada em sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 39,28 g (Rendimento: 98,8%) de (4S)-1-benzil oxicarbonil-4-terc-butildimetilsililóxi-1,2,3,4-tetraidroquinolina.

5 (4) A 393 ml de uma solução de etanol contendo 39,28 g do composto obtido em (3) supracitado foi adicionado 1,96 g de carbono de paládio sob atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio durante 4 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de 10 coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 30/1 a 20/1) para obter 14,82 g (Rendimento: 56,9%, Pureza Óptica: 98,8% ee) de (4S)-4-terc-butildimetilsililóxi-1,2,3,4-tetraidroquinolina.

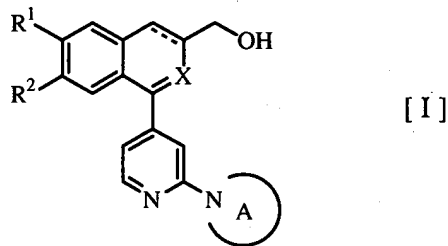
$$[\alpha]_D^{28} = -128,6^\circ \text{ (metanol, } c=1,10\text{)}.$$

15 UTILIDADE NA INDÚSTRIA

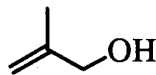
O agente de tratamento de dermatite tópica da presente invenção apresenta excelente efeito inibitório da inchação de orelha em modelo de dermatite de forma que é útil para o tratamento de dermatite como dermatite atópica, dermatite de contato e outras.

REIVINDICAÇÕES

1. Agente de tratamento de dermatite tópica, caracterizado pelo fato de que compreende um composto de piridina representado pela fórmula a seguir [I]:



5 na qual R¹ e R², cada um, representam um grupo alcóxi inferior, =X- representa um grupo representado pela fórmula:

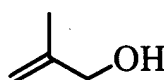


ou um grupo representado pela fórmula: =N-, Anel A representa um grupo heterocíclico contendo nitrogênio bicíclico saturado ou insaturado tendo 1 a 4 substituintes selecionados de grupo hidroxila, grupo oxo, um grupo alcóxi inferior, um grupo dialquil aminofenil inferior, um grupo piperidino-alcóxi inferior, um grupo morfolino-alcóxi inferior, um grupo cicloalquilamino inferior, um grupo piridila e grupo morfolino, e --- representa uma ligação simples ou uma ligação dupla,

15 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo como um ingrediente ativo.

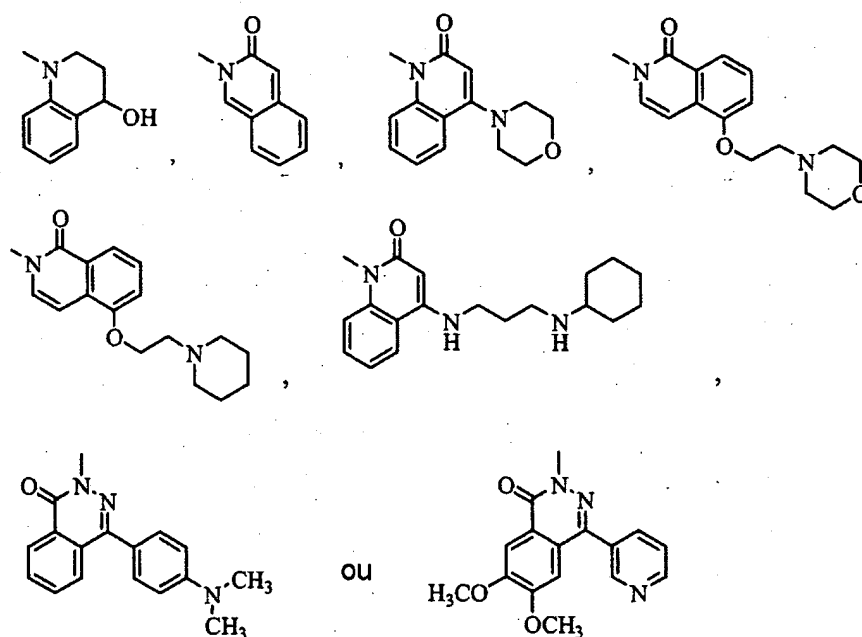
2. Agente de tratamento de dermatite tópica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o grupo heterocíclico contendo nitrogênio bicíclico saturado ou insaturado é grupo quinolila, grupo diidroquinolila, grupo tetraidroquinolila, grupo isoquinolila, grupo diidroisoquinolila, grupo tetraidroisoquinolila, grupo ftalazinila ou grupo diidroftalazinila.

3. Agente de tratamento de dermatite tópica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ e R² são grupos metóxi, e =X- é um grupo representado pela fórmula:



4. Agente de tratamento de dermatite tópica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ e R² são grupos metóxi, e =X- é um grupo representado pela fórmula: =N-.

5. Agente de tratamento de dermatite tópica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Anel A é um grupo representado pela fórmula:



6. Agente de tratamento de dermatite tópica, caracterizado pelo fato de que compreende um composto selecionado a partir de:

- 10 1-[2-(1,2-diidro-3-morfolino-2-oxoquinolin-1-il)piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
- 1-[2-[1,2-diidro-5-(2-piperidinoetóxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
- 1-[2-[1,2-diidro-5-(2-morfolinoetóxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
- 15 1-[2-[1,2-diidro-3-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis (hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
- 1-[2-(4-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il)piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
- 20 1-[2-[(4S)-4-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il]-piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;

1-[2-[(4R)-4-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il]-piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;

1-[2-[1,2-diidro-4-[3-(cicloexilamino)propilamino]-2-oxoquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;

5 1-[2-[4-(dimetilaminofenil)ftalazin-1(2H)-ona-2-il]-piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;

1-[2-[6,7-dimetóxi-4-(3-piridil)ftalazin-1(2H)-ona-2-il]-piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno; e

10 (3S)-1-[2-[4-(dimetilaminofenil)ftalazin-1(2H)-ona-2-il]piridin-4-il]-3,4-diidro-3-hidroximetil-6,7-dimetóxi-isoquinolina

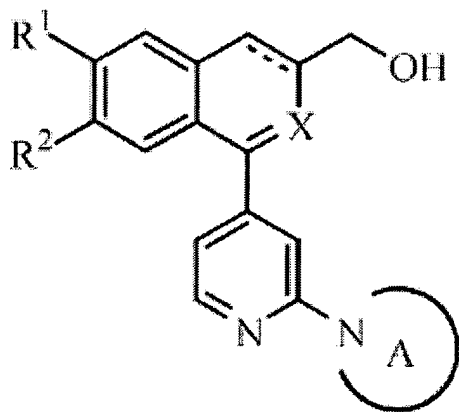
ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos como um ingrediente ativo.

7. Agente de tratamento de dermatite tópica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente é um agente de tratamento para dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite seborréica, psoríase ou eczema.

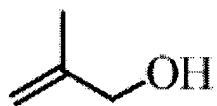
8. Uso do composto representado pela fórmula [I] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de uma preparação a ser usada para um agente de tratamento de dermatite tópica.

9. Método de tratar dermatite, caracterizado pelo fato de que compreende aplicar uma preparação que compreende o composto representado pela fórmula [I] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1, como um ingrediente ativo a uma parte afetada.

PJ0616898-1



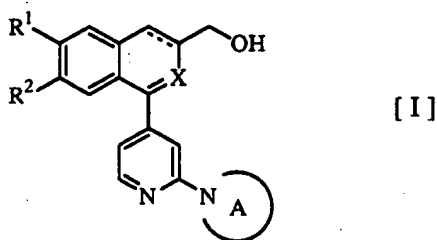
[I]



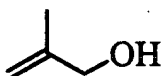
RESUMO

Patente de Invenção: "AGENTE DE TRATAMENTO DE DERMATITE TÓPI-
CA E USO DO MESMO".

A presente invenção refere-se a um agente de tratamento de
5 dermatite tópica que compreende um composto de piridina representado
pela fórmula a seguir [I]:



na qual R¹ e R², cada um, representam um grupo alcóxi inferior, =X- repre-
senta um grupo representado pela fórmula:



ou um grupo representado pela fórmula: =N-, Anel A representa um grupo
10 heterocíclico contendo nitrogênio bicíclico saturado ou insaturado tendo 1 a
4 substituintes selecionados de grupo hidroxila, grupo oxo, um grupo alcóxi
inferior, um grupo dialquil aminofenila inferior, um grupo piperidino-alcóxi in-
ferior, um grupo morfolino-alcóxi inferior, um grupo cicloalquilamino inferior-
alquilamino inferior, grupo piridila e grupo morfolino, e --- representa uma
15 ligação simples ou uma ligação dupla,

ou um sal farmacêuticamente aceitável deste como um ingredi-
ente ativo.