

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

(21) **PI0616880-9 A2**

(22) Data de Depósito: 04/10/2006
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/429 2006.01
A61P 29/00 2006.01
C07D 513/04 2006.01

(54) Título: **1,1 DIÓXIDOS DE TETRAHIDRO-PIRROL [1,2-B]ISOTIAZOL FARMACEUTICAMENTE ATIVOS, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO OS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 06/10/2005 GB 05 20378.1

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): KARL BAUMANN

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006067017 de 04/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039616 de 12/04/2007

(57) Resumo: 1,1-DIÓXIDOS DE TETRAHIDRO-PIRROL [1,2-B]ISOTIAZOL FARMACEUTICAMENTE ATIVOS, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO OS MESMOS. A presente invenção refere-se a 3a,4,5,6-tetrahidro-pirrol [1,2-b] isotiazóis em que o enxofre se encontra na forma de um dióxido e seu uso no tratamento ou prevenção de distúrbios mediados por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "1,1-DIÓXIDOS DE TETRAHIDRO-PIRROL [1,2-B]ISOTIAZOL FARMACEUTICAMENTE ATIVOS, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO OS MESMOS".

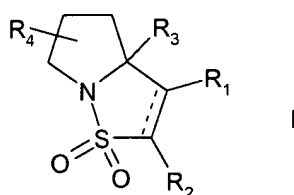
5 A presente invenção refere-se a 1,1dióxidos de tetrahydro-pirrol [1,2-b]isotiazol farmaceuticamente ativos para, por exemplo, o uso no tratamento de distúrbios mediados por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

O recrutamento inflamatório de leucócitos é governado por interações dinâmicas entre as integrinas e as proteínas endoteliais da superfa-
10 mília das imunoglobulinas (IgSF), tais como as ICAM-1 (moléculas de adesão intercelular 1), ICAM-2, ICAM-3 e o membro da IgSF, a molécula de adesão juncional 1 (JAM-1), todas as quais foram identificadas como sendo um ligante do antígeno-1 associado ao funcionamento linfocítico da integrina
15 beta(2) (LFA-1). Descobriu-se que os compostos que mediam, por exemplo, inibindo a interação do LFA-1 com seus ligantes envolvidos na adesão, migração e ativação celular, constituem uma abordagem terapêutica para as doenças autoimunes e inflamatórias.

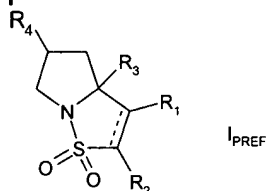
Agora, descobriu-se surpreendentemente que os 3,4,5,6-
20 tetrahydro-pirrol [1,2-b]isotiazóis nos quais o enxofre se encontra na forma de um dióxido mediam, por exemplo, inibindo a atividade do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

Em um aspecto, a presente invenção oferece o uso dos 3a,4,5,6-tetrahydro-pirrol [1,2b]isotiazóis nos quais o enxofre se encontra na
25 forma de um dióxido para a preparação de um medicamento para o uso no tratamento ou prevenção de distúrbios, incluindo doenças, mediadas por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

Em outro aspecto, a presente invenção oferece um 3a,4,5,6-
30 tetrahydro-pirrol [1,2b]isotiazol no qual o enxofre se encontra na forma de um dióxido que é um composto de fórmula



tal como um composto de fórmula



em que

a linha pontilhada é uma ligação ou não é uma ligação,

- 5 R_1 é hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, alquenila, alquinila, cicloalquila, alcoila, arila ou heterociclila, hidróxido, SH, SR_5 , ciano, halogênio ou amina ou

a linha pontilhada não é uma ligação e R_1 está ligado ao sistema anelar por uma ligação dupla e é óxido,

- 10 R_2 é hidrogênio ou cicloalquila opcionalmente substituída, arila ou heterociclila,

R_3 é hidrogênio, $COOR_6$, aminocarbonila ou alquila opcionalmente substituída, alquenila, alquinila, aralquila, alcóxil, cicloalquilóxi, arilóxi, ou heterocicilóxi,

- 15 R_4 é hidrogênio, halogênio, hidróxi, SH, alquil opcionalmente substituída, alquenila, alquinila, alcóxi ou alquiltio, ou um grupo silila, tal como a trialquilsilila ou o trialquilsililóxi, como, por exemplo, o $tri(C_{1-6})alquilsilil(óxi)$, N_3 , amino, ou

- 20 R_4 é heterociclil contendo pelo menos um átomo de nitrogênio na condição de heteroátomo, estando ligado através deste átomo de nitrogênio a um composto da fórmula I, ou

R_4 é ligado ao sistema anelar através de uma ligação dupla e é oxo; e

- 25 R_5 e R_6 são, independentemente um do outro, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila ou heterociclila.

Em um composto de fórmula I a linha pontilhada é preferencial-

mente uma ligação, ou não é uma ligação, preferencialmente a linha pontilhada é uma ligação e R_1 é hidróxi, amino, (C_{1-8}) alquila, (C_{2-8}) alquenila, (C_{2-8}) alquinila, (C_{1-8}) alcóxi, incluindo, por exemplo, (C_{1-8}) alquila, (C_{2-8}) alquenila ou (C_{1-8}) alcóxi substituído por (C_{6-18}) arila, tal como fenila; ou a linha pontilhada não é uma ligação e R_1 está ligado ao sistema anelar por uma ligação dupla e é oxo, por exemplo

a linha pontilhada é uma ligação e R_1 é hidróxi ou (C_{1-8}) alcóxi,

ou a linha pontilhada é uma ligação simples e R_1 está ligado ao anel através de uma ligação dupla e é oxo.

10 Em um composto de fórmula I, R_2 é **preferencialmente** hidrogênio, arila não-substituída ou arila substituída, tal como o halofenila, incluindo, por exemplo, o di-halofenila, tal como o 3,5-di-halofenila; ex: 3,5-diclorofenila ou hidrogênio.

Em um composto de fórmula I, R_3 é **preferencialmente** alquila, 15 opcionalmente substituída alquenila ou alquilil, por exemplo, de até 8 átomos de carbono, preferencialmente substituído por arila, assim como substituído por arila substituída, incluindo, por exemplo, a (C_{6-18}) aril (C_{1-4}) alquila; por exemplo, fenil (C_{1-4}) alquila;

como, por exemplo, fenilmetila opcionalmente substituída, tal 20 como a fenilmetila, halofenilmetila, como, por exemplo, a bromofenilmetila, o cianofenilmetila, tal como a halofenilmetila.

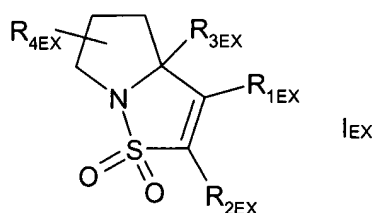
Em um composto de fórmula I, R_4 é **preferencialmente** hidróxi, um grupo silila, tal como o tri (C_{1-6}) alquilsililóxi, por exemplo, (terc.butil)(dimetil)sililóxi, alcóxi, tal como o (C_{1-4}) alcóxi, amino, ou

25 R_4 é heterociclila contendo pelo menos um átomo de nitrogênio como heteroátomo e sendo ligado através daquele átomo de nitrogênio a um composto de fórmula I, ou

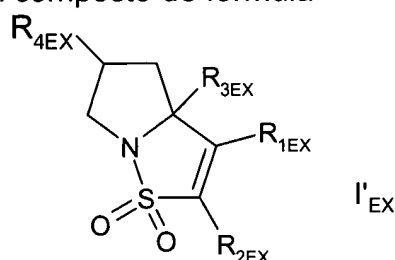
R_4 é ligado ao sistema anelar por uma ligação dupla e é oxo;

tal como hidróxi, (C_{1-4}) alcóxi, tri (C_{1-6}) alquilsililóxi ou oxo.

30 Em um outro aspecto a presente invenção oferece um composto de fórmula I, que é um composto de fórmula



tal como um composto de fórmula



em que

- 5 - R_{1EX} é (C_{1-8}) alcóxi, por exemplo, metóxi, ou R_1 está ligado ao sistema anelar por uma ligação dupla e é oxo,
- R_{2EX} é fenil substituída, tal como fenila substituída por halogênio, tal como 3,5-di-halofenil, por exemplo, 3,5-diclorofenila,
- R_{3EX} é fenilmetil substituída, por exemplo, a fenila é substituída
- 10 por halogênio, tal como halobenzila, por exemplo, 4-bromofenilmetila, e
- R_{4EX} é hidróxi, trialquilsililóxi, tal como (C_{1-6}) trialquilsililóxi, ou R_{4EX} está ligado por uma ligação dupla e é oxo.

Os significados dos resíduos em um composto oferecido pela presente invenção como aqui definida inclui os seguintes significados:

- 15 Alquil na condição de substituinte ou parte de um substituinte inclui (C_{1-20}) alquila, tal como (C_{1-8}) alquila, por exemplo, (C_{1-4}) alquila. Alquenila na condição de substituinte ou parte de um substituinte inclui (C_{2-20}) alquenila, tal como (C_{2-8}) alquenila. Alquinila na condição de substituinte ou parte de um substituinte inclui (C_{2-20}) alquinila, tal como (C_{2-8}) alquinila.
- 20 Cicloalquila na condição de substituinte ou parte de um substituinte inclui cicloalquila saturada ou parcialmente insaturada, tal como (C_{3-12}) cicloalquila.

Arila na condição de substituinte ou parte de um substituinte inclui (C_{6-18}) aril, tal como fenila, naftila.

- 25 Heterociclila na condição de substituinte ou parte de um substituinte inclui heterociclila alifática e heterociclila aromática, tendo de 3 a 8 elementos anel e de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N, O, S. Acila

inclui alquilcarbonila, cicloalquilcarbonila, arilcarbonila ou heterociclilcarbonila.

Alcóxi inclui (C₁₋₂₀)alcóxi, tal como (C₁₋₄)alcóxi.

Amino inclui aminos não-substituídos ou substituídos, incluindo, por exemplo, alquilamino, tal como (C₁₋₈)alquilamino, dialquilamino, tal como (C₁₋₈)dialquilamino, cicloalquilamino, tal como (C₃₋₁₂)cicloalquilamino, arilamina, incluindo, por exemplo, (C₆₋₁₂)arilamina, acilamina, incluindo, por exemplo, (C₂₋₁₈)acilamino, tal como (C₁₋₈)alquilcarbonilamino, (C₆₋₁₂)arilcarbonilamino, (C₃₋₁₂)cicloalquilcarbonilamino, e heterociclilcarbonilamino;

(acil)(alquil)-amino, tal como ((C₂₋₁₈)acil)-((C₁₋₄)alquil))-amino, por exemplo, N-metil-N-metilcarbonila-amino alquila, N-benzil-N-metilcarbonila-amino, N-etil-N-metilcarbonila-amino,

sulfonilamino, tal como (C₁₋₄)alquisulfonilamino, (C₆₋₁₂)arilsulfonilamino, (C₃₋₈)ciclohexilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino.

A alquila substituída, alquenila, alquinila, alcóxil ou alquiltio incluem alquila, alquenila, alquinila, alcóxi ou alquiltio substituídos por um ou mais halogênio, hidróxi, SH, ciano, alquiltio, heterociclila, arila, carboxila, acila, nitro, amino, alcóxi, carbóxi, amido, ou grupamento silila, tal como a trialquilsilila ou o trialquilsililóxi.

Cicloalquila, substituída aril ou heterociclila ou cicloalquilóxi substituído, heterociclilóxi ou arilóxi, inclui, por exemplo, cicloalquil, aril ou heterociclil, ou cicloalquilóxi, heterociclilóxi ou arilóxi substituídos por uma ou mais alquila, incluindo, por exemplo, haloalquila, por exemplo, trifluorometila, cicloalquilalquila, heterociclilalquila, aralquila, ariloxialquila, ariltioalquila, arilsulfinalquila, alquenila, tais como arilalquenila, heterociclilalquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arilas, incluindo, por exemplo, a aminocarbonilarila, oxo, hidróxi, SH, alcóxi, tal como haloalcóxi; por exemplo, trifluorometóxi, arilóxi, heterociclilóxi, arilalcóxi, alquiltio, ariltio, heterocicliltio, alcóxiariltio, arilsulfonila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, heterociclilcarbonilóxi, alquilcarbonila, alcóxicarbonila, arilcarbonila, arilóxicarbonila, heterociclilcarbonila, heterociclilóxicarbonila, aminocarbonila, incluindo, por exemplo, alquilamino-

carbonila, arilaminocarbonila, sulfonaminocarbonila, por exemplo, arilsulfonaminocarbonila, halogênio, nitro, ciano, amino, incluindo, por exemplo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilamino; ou triaquilsilila ou triaquilsililóxi.

5 Os substituintes da cicloalquila, da arila e da heterociclila incluem preferencialmente oxo, hidróxi, halogênio, alcóxi, incluindo, por exemplo, o (C₁₋₄)alcóxi, N₃, ciano, haloalquila, incluindo, por exemplo, o halo(C₁₋₄)alquila, heterociclila contendo 5 ou 6 elementos de anel e de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N, O, S, ou amino opcionalmente substituído.

10 Qualquer anel aqui definido, por exemplo, cicloalquila, arila ou heterociclila, inclui um único anel e um anel fundido a outro anel (sistema).

Sob um outro aspecto, a presente invenção oferece compostos de qualquer um dos exemplos de 1 a 5, sendo compostos de fórmula I_{EX}.

A presente invenção inclui um composto de fórmula I, na qual
15 um, mais de um, ou todos os resíduos definidos apresentam um significado preferencial conforme definido acima, e os outros resíduos apresentam um significado conforme definido acima.

Em um composto oferecido pela presente invenção, cada um dos substituintes definidos podem ser um substituinte preferencial, independentemente dos outros substituintes definidos.
20

Os compostos oferecidos pela presente invenção serão designados daqui para frente como "composto(s) da (de acordo com a) presente invenção". Os 3a,4,5,6-Tetrahidro-pirrol [1,2b]isotiazóis de nos quais o enxofre se encontra na forma de um dióxido incluem um composto de fórmula I e
25 I_{PREF}, e um composto de fórmula I e I_{PREF} inclui um composto de fórmula I_{EX} e I'_{EX}. Um composto da presente invenção inclui qualquer forma de composto; por exemplo, de forma livre, na forma de um sal, na forma de um solvato e na forma de um sal e um solvato.

Em um outro aspecto, a presente invenção oferece um composto da presente invenção na forma de um sal.
30

Tais sais incluem preferencialmente sais aceitáveis farmacêuticamente, embora também estejam inclusos sais farmacêuticamente inacei-

táveis, como, por exemplo, com propósitos de preparação/ isolamento/ purificação.

Um sal de um composto da presente invenção inclui um sal metálico ou um sal de adição de ácido. Um composto da presente invenção em forma livre pode ser convertido em um composto correspondente na forma de um sal; e vice-versa. Um composto da presente invenção em forma livre ou na forma de um sal e na forma de um solvato pode ser convertido em um composto correspondente em forma livre ou na forma de um sal não-solvatado; e vice-versa.

Um composto da presente invenção e um intermediário da presente invenção podem existir na forma de isômeros e misturas dos mesmos; exemplo isômeros ópticos, diastereoisômeros, confôrmeros cis/trans. Um composto da presente invenção e um intermediário da presente invenção podem, por exemplo, conter átomos de carbono assimétricos, podendo, portanto, existir na forma de enantiômeros ou diastereoisômeros e misturas dos mesmos; por exemplo, racematos. Um composto da presente invenção e um intermediário da presente invenção podem se apresentar na configuração (R)-, (S)- ou (R,S)-, preferencialmente na configuração (R)- ou (S)- no que diz respeito aos substituintes nas posições especificadas em um composto da presente invenção.

Por exemplo, um átomo de carbono na parte pirrolidina do sistema anelar de um composto da presente invenção, como, por exemplo, um composto de formula I, torna-se um átomo de carbono assimétrico caso está ligado a um substituinte diferente de hidrogênio; e um composto da presente invenção substituído correspondentemente pode se apresentar nas configurações (R)-, (S)- ou (R,S), preferencialmente na configuração (R)- ou (S), no que diz respeito a cada um dos substituintes em tal átomo de carbono assimétrico em um composto da presente invenção; por exemplo, um composto da presente invenção pode se apresentar nas configurações (R)-, (S)- ou (R,S)-, preferencialmente nas configurações (R)- ou (S)-, no que diz respeito ao R₃, ou ao R₄.

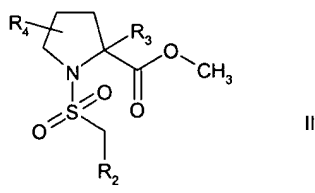
As misturas isoméricas podem ser separadas conforme apropri-

ado, por exemplo, de acordo com, por exemplo, analogamente a um método como convencional para obtenção de isômeros puros. A presente invenção inclui um composto da presente invenção em qualquer forma isomérica e em qualquer mistura isomérica.

5 A presente invenção também inclui tautômeros de um composto da presente invenção, onde os tautômeros possam existir.

Sob um outro aspecto, a presente invenção também oferece um processo para a produção de um composto de fórmula I, contendo os passos

10 a) reagir um composto de fórmula



em que R_2 , R_3 e R_4 são conforme definidos acima, com hexametildissilazano de potássio; por exemplo, em solventes orgânicos,

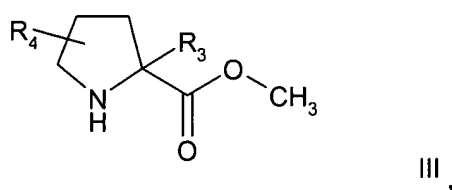
b) isolando um composto de fórmula I, no qual R_2 , R_3 e R_4 estão conforme definido acima, e no qual R_1 é um hidróxido oriundo da reação da mistura e ,opcionalmente,

c) submeter subsequentemente o composto obtido no passo b) para obter um composto de fórmula I, no qual R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são conforme definidos acima.

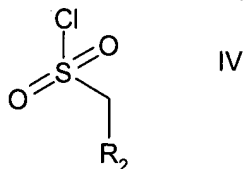
20 A reação posterior inclui, por exemplo, a substituição de R_1 e/ou R_4 em um composto de fórmula I obtido para a obtenção de um composto de fórmula I no qual R_1 e/ou R_4 são diferentes; por exemplo, através de um método conforme o apropriado, por exemplo, de acordo com, por exemplo, analogamente a um método conforme o convencional.

25 Um composto de formula I obtido desta forma pode ser convertido em um outro composto de formula I ou, por exemplo, um composto de fórmula I obtido em forma livre pode ser convertido em um sal do composto de fórmula I e vice-versa.

30 Um composto de fórmula II pode ser obtido, por exemplo, através da reação de um composto de fórmula

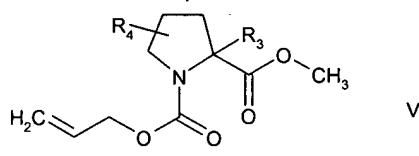


em que R_3 e R_4 são conforme definidos acima, com um composto de fórmula



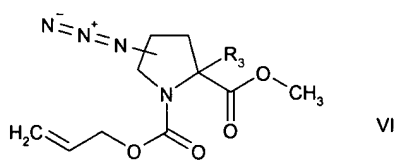
em que R_2 é conforme definido acima, em um solvente orgânico na presença
5 de uma base, como, por exemplo, o hidrogenocarbonato de potássio.

Um composto de fórmula III pode ser obtido através da clivagem do grupo de proteção N em um composto de fórmula



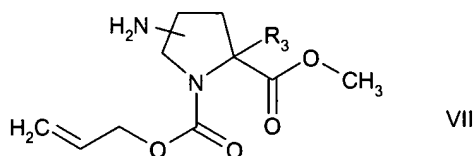
em que R_3 e R_4 são conforme definido acima, por exemplo, reagindo um
10 composto de fórmula V com tetraquis-(trifenilfosfina)-paládio em solvente orgânico na presença de 1,4-diaza[2,2,2]biciclo-octano.

Um composto de fórmula V pode, por exemplo, ser obtido, caso o R_4 no composto de fórmula I seja outro que não N_3 ou oxo, através da reação de um composto de fórmula



15

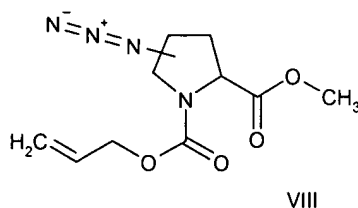
em que R_3 é conforme definido acima, com pó de zinco em ácido acético glacial para a obtenção de um composto de fórmula



e, opcionalmente, reagindo subsequentemente o grupo amina obtido para a
20 obtenção de um composto de fórmula V, no qual R_3 e R_4 são conforme definido acima, exceção feita aos casos em que R_4 é oxo.

Um composto de formula VI, no qual R_3 é diferente de hidrogê-

nio pode, por exemplo, ser obtido através do tratamento do composto de fórmula



com lítio-bis-trimetilsililamida em solvente orgânico e tratando a mistura obtida com um composto de fórmula



em que R_3 é conforme definido acima, com excessão do hidrogênio, e Hal é um halogênio como o Br.

Em qualquer intermediário das fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII ou IX, grupos funcionais, se presentes, podem estar em forma protegida ou na forma de um sal, caso haja presente um grupo formador de sal. Grupos de proteção, presentes opcionalmente, podem ser removidos em um estágio apropriado, por exemplo, de acordo com, por exemplo, analogamente a um método como o convencional.

Qualquer composto aqui descrito, como, por exemplo, um composto da presente invenção e intermediários (materiais de partida) de fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII ou IX, pode ser preparado conforme apropriado, por exemplo, de acordo com, por exemplo, analogamente a um método como o convencional, por exemplo, ou como especificado aqui.

Os compostos da presente invenção exibem propriedades farmacológicas valiosas como, por exemplo, por mediação, tal como inibição da atividade das interações do LFA-1 com seus ligantes, por exemplo, inibindo a atividade das interações LFA-1/ICAM-1, LFA-1/ICAM-2, LFA-1/ICAM-3 e/ou LFA-1/JAM-1, por exemplo, interação LFA-1/ICAM-1 e, desta forma, mediando, por exemplo, inibindo, a inflamação conforme indicado nos SISTEMAS DE TESTAGEM *in vitro* e *in vivo* neste. Os compostos da presente invenção são, portanto, indicados para terapia.

A. SISTEMA DE TESTAGEM IN VITRO (ENSAIO LIVRE DE CÉLULAS)

O ensaio determina a conexão da ICAM-1 humana solúvel ao

LFA-1 humano imobilizado. O LFA-1 é purificado a partir de células JY, uma linhagem celular linfoblastoide B humana, pela imunoafinidade cromatográfica de forma análoga à descrita por Dustin *et al.*, J. Immunol. 148, 2654-2663, 1992. A proteína de fusão C κ de camundongos (ICAM-1) é produzida utilizando o sistema do baculovírus conforme descrito por Weitz-Schmidt *et al.*, Anal. Biochem. 238,184-190, 1996.

O LFA-1 purificado é diluído na razão de 1:20 em solução salina tamponada com fosfato (PBS) contendo MgCl₂ a 2 mM, pH 7,4 e colocadas sobre placas de microtitulação (Nunc) a 37° por 3 horas. As placas são bloqueadas com albumina sérica bovina tratada termicamente a 1% na PBS por 2 horas a 37°, ao que se segue uma etapa de lavagem usando a PBS, Mg-Cl₂ a 2mM soro de bezerro fetal a 1%, pH 7,4 (solução tampão de ensaio). Os compostos da presente invenção (solução de DMSO a 10 mM) são diluídos em tampão de ensaio e colocados nas placas. A ICAM-1 recombinante biotinizada no tampão de ensaio (6 µg/ml) é adicionada, permitindo-se a ligação por 1 hora a 37°. Depois da incubação, os receptáculos são lavados com o tampão de ensaio. Adiciona-se streptavidina-peroxidase diluída na razão de 1:5000 no tampão de ensaio, deixando-a incubada por 45 minutos a 37°. As placas são lavadas com o tampão de ensaio e adiciona-se solução de substrato de sal de ácido 2,2-azino-bis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) de diamônio a cada poço. A reação é interrompida após 20 minutos e a ICAM-1 ligada é determinada através da mensuração da densidade óptica em 405 nm em um leitor de placas.

Neste ensaio, os compostos da presente invenção exibem atividade, por exemplo, os compostos da presente invenção inibem a adesão do LFA-1 à ICAM-1.

B. SISTEMA DE TESTAGEM IN VIVO DE DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO (ACD)

Grupos com 8 camundongos NMRI fêmeas são sensibilizados em áreas raspadas do abdômen com 50 µl de oxazolona (2% em acetona) e colocados em contato com 10 µl de oxazolona a 0,2% na superfície interna da orelha direita 7 dias depois.

As orelhas esquerdas não expostas servem como controles normais e a dermatite é avaliada a partir das diferenças individuais nos pesos auriculares, que são tomadas como uma medida do inchaço inflamatório 24 horas após a exposição. Os grupos de testagem são tratados oralmente com os compostos do teste (2 horas após a exposição), os controles são tratados de forma similar utilizando somente os veículos. Para a administração oral, os compostos são administrados em um óleo em emulsão aquosa. A dermatite é avaliada nos grupos controle e de teste. Os animais são mortos e ambas as orelhas são cortadas e pesadas. A atividade inibitória dos compostos testados é calculada a partir da comparação entre as diferenças entre as orelhas direita e esquerda (controles internos) dos camundongos tratados com os compostos testados e a diferença nos animais tratados somente com veículo. Os dados dos grupos de teste e dos grupos controle são analisados estatisticamente por ANOVA seguida do teste T de Dunnet (dados ou distribuição normal) ou, respectivamente, pelos testes H e U. Os compostos da presente invenção inibem a fase de eliciação da dermatite alérgica de contato de acordo com as diferenças nos pesos auriculares.

Os compostos da presente invenção são, portanto, indicados para o uso no tratamento ou prevenção de distúrbios, incluindo doenças, mediadas por interações do LFA-1 com seus ligantes envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

Os distúrbios, incluindo doenças, mediadas por interações do LFA-1 com seus ligantes envolvidos na adesão, migração e ativação celular incluem os distúrbios associados às condições alérgicas, inflamatórias e imunológicas, tais como

- os distúrbios associadas à inflamação

incluindo, por exemplo, distúrbios inflamatórios (crônicos), distúrbios associados à inflamação dos brônquios, incluindo, por exemplo, a bronquite, do colo do útero incluindo, por exemplo, a cervicite, da conjuntiva incluindo, por exemplo, a conjuntivite, do esôfago incluindo, por exemplo, a esofagite, dos músculos cardíacos, incluindo, por exemplo, a miocardite, do reto, incluindo, por exemplo, a proctite, da esclera, incluindo, por exemplo, a

- esclerite, das gengivas, envolvendo ossos, inflamação pulmonar (alveolite), das vias respiratórias, por exemplo, asma, tais como a asma brônquica, a síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS); distúrbios inflamatórios da pele, tais como a hipersensibilidade de contato, a dermatite (alérgica) de contato, a dermatite atópica; as doenças fibróticas (por exemplo fibrose pulmonar); a encefalite e a osteólise inflamatória,
- os distúrbios associados às condições do sistema imunológico, imunes, tal como os distúrbios autoimunes, como, por exemplo, a doença de Graves, a doença de Hashimoto (tireoidite crônica), a esclerose múltipla, a artrite reumatoide, a artrite, a gota, a osteoartrite, o escleroderma, as síndromes associadas ao lúpus, o lúpus eritematoso sistêmico, a síndrome de Sjogren, a psoríase, as doenças inflamatórias intestinais, como, por exemplo, a doença de Crohn e a colite, por exemplo, colite ulcerativa; sepse, choque séptico, anemia hemolítica autoimune (AHA), urticária acionada por auto-anticorpos, pênfigos, nefrite, glomerulonefrite, síndrome de Goodpasture, espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, polimiosite, dermatomiosite, toxicidade mediada por citocinas, toxicidade pela interleucina-2, alopecia, por exemplo, alopecia areata, crescimento de cabelo, uveíte, líquem plano, penfigoide bolhoso, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo I, infertilidade mediada imunologicamente, como em casos de falência ovariana prematura, falência poliglandular, hipotireoidismo, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo paraneoplástico, hepatites autoimunes incluindo aquelas associadas ao vírus da hepatite B (HBV) e ao vírus da hepatite C (HCV), doença de Addison, doenças de pele autoimunes, tais como a psoríase, a dermatite herpetiforme, epidermólise bolhosa, dermatose bolhosa IgA linear, epidermólise bolhosa adquirida, doença bolhosa crônica da infância, anemia perniciosa, anemia hemolítica, vitiligo, síndromes poliglandulares autoimunes do tipo I, tipo II e tipo III, hipoparatireoidismo autoimune, hipofisite autoimune, ooforite autoimune, orquite autoimune, penfigoide gestacional, penfigoide cicatricial, crioglobulinemia mista essencial, púrpura trombocitopênica autoimune, síndrome de Goodpasture, neutropenia autoimune, síndrome miastênica de Eaton-Lambert, síndrome do homem rígido, encefalomielite, encefalomielite

disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barre, degeneração cerebelar, retinopatia, esclerose biliar primária, colangite esclerosante, hepatite autoimune, enteropatia glúten-induzida, artrites reativas, polimiosite/ dermatomiosite, doença mista do tecido conectivo, síndrome de Bechet, poliarterite nodosa, angéite alérgica e granulomatosa (doença de Churg-Strauss), síndrome de superposição da poliangeíte (hipersensibilidade) vasculite, granulomatose de Wegener, arterite temporal, doença de Kawasaki, sarcoidose, criopatias e doença celíaca,

5 - os distúrbios associados às condições do tecido conectivo e derme, por exemplo, incluindo eczemas, dermatite atópica, dermatite (alérgica) de contato, psoríase, acne, dermatomiosite, síndrome de Sjörgen, síndrome de Churg-Struass, queimaduras de sol, câncer de pele, urticária, necrólise epidérmica tóxica, condições dérmicas relacionadas ao envelhecimento, celulite,

15 - os distúrbios associados às condições alérgicas, por exemplo, incluindo a hipersensibilidade tardia, a conjuntivite alérgica, as alergias a fármacos, a rinite, a rinite alérgica, a vasculite e as dermatites de contato;

- os distúrbios associados às condições infecciosas, por exemplo, às condições infecciosas crônicas, por exemplo, incluindo os distúrbios bacterianos, a otite média, a doença de Lyme, a tireoidite, os distúrbios vi-
20 rais, os distúrbios parasitários, os distúrbios fúngicos, a malária, por exemplo, anemia relacionada à malária, sepse, sepse severa, choques sépticos, como, por exemplo, o choque séptico induzido por endotoxinas, o choque séptico induzido por exotoxinas, o choque (séptico verdadeiro) infeccioso, o
25 choque séptico causado por bactérias Gram-negativas; doença pélvica inflamatória, AIDS, enterite, pneumonia; meningite, encefalite,

- os distúrbios associados à realização de transplantes, incluindo, por exemplo, a crise de rejeição do transplante e outros distúrbios seguidos ao transplante, tais como as rejeições à (xeno)
30 transplantes de órgãos ou tecidos, como, por exemplo, para o tratamento de sujeitos submetidos, por exemplo, a transplantes cardíacos, pulmonares, cardíaco-pulmonar combinado, hepáticos, renais, pancreáticos, de pele e

córnea; e as doenças enxerto contra hospedeiro, tais como as que se seguem ao transplante de medula óssea e lesão isquêmica de reperfusão.

Os compostos da presente invenção são preferencialmente úteis para o tratamento dos distúrbios associados às condições do sistema imunológico, inflamatórias e relacionados à realização de transplantes; como, por exemplo, a psoríase, a artrite reumatoide, as doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, colite ulcerativa), o lúpus eritematoso (sistêmico), a esclerose múltipla, a síndrome de Sjogren, a rejeição após a realização de transplantes e a doença de enxerto contra hospedeiro e doenças de pele inflamatórias como, por exemplo, as dermatites, tais como a dermatite alérgica de contato.

Em uma modalidade os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de doenças autoimunes como, por exemplo, a artrite reumatoide, a psoríase, as doenças inflamatórias intestinais, o lúpus eritematoso (sistêmico), a esclerose múltipla ou as doenças inflamatórias (dérmicas) como, por exemplo, a dermatite;

mais preferencialmente no tratamento das doenças inflamatórias intestinais ou da artrite reumatoide; ou, por exemplo, da dermatite.

Sob outro aspecto a presente invenção oferece:

- um composto da presente invenção para utilização como produto farmacêutico;

- o uso de um composto da presente invenção como um produto farmacêutico;

por exemplo, para o tratamento de distúrbios mediados por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

Um ou mais dos compostos da presente invenção pode ser utilizado como produto farmacêutico; por exemplo, um composto da presente invenção ou uma combinação de dois ou mais destes, mais preferencialmente um composto da presente invenção é usado.

Um composto da presente invenção pode ser utilizado como um produto farmacêutico na forma de uma composição farmacêutica.

Em um outro aspecto, a presente invenção oferece uma composição farmacêutica contendo uma composição farmacêutica contendo um composto da presente invenção em associação a pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável como, por exemplo, um veículo apropriado e/ou um diluente como, por exemplo, cargas, ligantes, desintegrantes, condicio-
5 nadores de fluxo, lubrificantes, açúcares ou adoçantes, fragrâncias, preservantes, estabilizantes, agentes umectantes e/ou emulsificantes, solubilizantes, sais para a regulação da pressão osmótica e/ou tampões.

Em um outro aspecto a presente invenção oferece

- 10 - uma composição farmacêutica da presente invenção para o uso no tratamento de distúrbios mediados por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular;
- o uso de uma composição farmacêutica da presente invenção no tratamento de distúrbios mediados por interações do LFA-1 com ligantes
15 seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

Em um aspecto ulterior, a presente invenção oferece um método de tratamento dos distúrbios mediados por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular, no qual o tratamento envolve a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção a um sujeito em necessidade do mes-
20 mo; por exemplo, na forma de uma composição farmacêutica.

Em um outro aspecto a presente invenção oferece

- um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento,
- 25 ou
- o uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento,
- por exemplo, uma composição farmacêutica
- para o tratamento de distúrbios mediados por interações do
- 30 LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

O tratamento de distúrbios (doenças) conforme mencionado aqui inclui o tratamento e a profilaxia (prevenção).

Para tal tratamento, a dosagem apropriada irá, de certo, variar dependendo, por exemplo, da natureza química e das características farmacocinéticas do composto da presente invenção utilizado, do sujeito, do modo de administração e da natureza e severidade da condição sendo tratada. De qualquer forma, em geral, para a obtenção de resultados satisfatórios em mamíferos grandes, como, por exemplo, humanos, a dose diária indicada está em uma faixa:

- de em torno de 0,0001 g a em torno de 1,5 g, assim como de 0,001 g a 1,5 g;

- de em torno de 0,001 mg/kg de massa corporal a em torno de 20 mg/kg de massa corporal, assim como 0,01 mg/kg de massa corporal a 20 mg/kg de massa corporal, divididas para a administração em, por exemplo, até quatro vezes ao dia.

Um composto da presente invenção pode ser administrado a mamíferos grandes como, por exemplo, aos humanos, em formas de administração similares às convencionalmente utilizadas com outros mediadores, como, por exemplo, com os inibidores de baixo peso molecular da atividade do LFA-1 com seus ligantes envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

Um composto da presente invenção pode ser administrado através de qualquer via, como, por exemplo, qualquer via convencional, como, por exemplo, por administração entérica nasal, bucal, retal e oral; administração parenteral intravenosa, intra-arterial, intramuscular, intracardíaca, subcutânea, infusão intraóssea, transdérmica (difusão através da pele intacta), transmucosal (difusão através da membrana da mucosa), por inalação; administração tópica epicutânea, intranasal, intratraqueal; administração intraperitonal (por infusão ou injeção na cavidade peritonal); administração epidural (peridural) (por injeção ou infusão no espaço epidural); administração intratecal (por injeção ou infusão no líquido cefalorraquidiano); administração intravitreal (através dos olhos); ou através de dispositivos médicos como, por exemplo, para a administração local através de stents; na forma de comprimidos com ou sem revestimento, cápsulas, soluções (injetáveis),

soluções para infusão, soluções sólidas, suspensões, dispersões, dispersões sólidas; na forma de ampolas, frascos, na forma de cremes, géis, pastas, pós inalantes, loções, tinturas, batons, dropes, sprays ou na forma de supositórios.

5 Para o uso tópico, incluindo, por exemplo, a administração ocular, resultados satisfatórios podem ser obtidos com a administração local de uma concentração a 0,5-10 %, assim como de uma a 1-3% de substância ativa várias vezes ao dia; por exemplo, de 2 a 5 vezes ao dia.

 Os compostos da presente invenção podem ser administrados
10 na forma de um sal farmaceuticamente aceitável ou em forma livre; opcionalmente na forma de um solvato. Um composto da presente invenção na forma de um sal e/ou na forma de um solvato exibe a mesma ordem de atividade que um composto da presente invenção na forma livre.

 Um composto da presente invenção pode ser utilizado por qualquer método ou uso conforme aqui descrito isoladamente ou em combinação
15 com uma ou mais, pelo menos uma, substância farmacológica.

 Em um outro aspecto a presente invenção oferece:

 - uma combinação de um composto da presente invenção com pelo menos uma segunda substância farmacológica;

20 - uma combinação farmacêutica contendo um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância farmacológica;

 - Uma composição farmacêutica contendo um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância
25 farmacológica e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis;

 - um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância farmacológica; por exemplo, na forma de uma combinação ou composição farmacêutica para utilização em qualquer método aqui definido, por exemplo,

30 - uma combinação, uma combinação farmacêutica ou uma composição farmacêutica, contendo um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância farmacológica para a utilização como um

produto farmacêutico;

- o uso como um fármaco de um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância, como, por exemplo, na forma de uma combinação ou composição farmacêutica;

5 - o uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o uso em combinação com uma segunda substância farmacológica;

 - um método para o tratamento de distúrbios mediados por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular, em sujeitos necessitados do mesmo, envolvendo a coadministração, concomitante ou subsequentemente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância farmacológica; por exemplo, na forma de uma combinação ou composição farmacêutica;

15 - Um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância farmacológica, por exemplo, na forma de uma combinação ou composição farmacêutica para o uso na preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação ce-
20 lular.

 As combinações incluem combinações fixas, nas quais um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância estão na mesma formulação; kits, nos quais um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância são oferecidos em um mesmo
25 pacote, porém com formulações diferentes, por exemplo, com instruções para a coadministração; e combinações livres, nas quais um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância estão embalados separadamente, porém são dadas instruções para a administração concomitante ou subsequente.

30 Em um outro aspecto a presente invenção oferece:

- um pacote farmacêutico contendo uma primeira substância farmacológica, sendo esta um composto da presente invenção, e pelo me-

nos uma segunda substância, acompanhadas por instruções para a administração combinada;

- Um pacote farmacêutico contendo um composto da presente invenção acompanhado de instruções para a administração combinada com pelo menos uma segunda substância;

- Um pacote farmacêutico contendo pelo menos uma segunda substância acompanhado de instruções para a administração combinada com um composto da presente invenção.

O tratamento com combinações em conformidade com a presente invenção pode oferecer benefícios em comparação com o tratamento isolado.

Em um outro aspecto a presente invenção oferece:

- uma combinação farmacêutica contendo uma quantidade de um composto da presente invenção e uma quantidade de uma segunda substância, na qual as quantidades são apropriadas para a produção de um efeito terapêutico sinérgico;

- um método para o aperfeiçoamento da utilidade terapêutica de um composto da presente invenção envolvendo a coadministração concomitante ou subsequente de, por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e uma segunda substância.

- um método para o aperfeiçoamento da utilidade terapêutica de uma segunda substância envolvendo a coadministração concomitante ou subsequente de, por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e uma segunda substância.

Uma combinação da presente invenção e uma segunda substância na condição de parceira na combinação podem ser administradas por qualquer via convencional, por exemplo, como colocado anteriormente para um composto da presente invenção. Uma segunda substância pode ser administrada nas dosagens apropriadas, por exemplo, em faixas de dosagem similares àsquelas usadas para o tratamento isolado, ou, por exemplo, no caso de haver sinergia entre as drogas, até mesmo abaixo das faixas convencionais de dosagem.

Composições farmacêuticas em conformidade com a presente invenção podem ser fabricadas em conformidade, por exemplo, de forma análoga a um método como o convencional, por exemplo, através de processos de mistura, granulação, revestimento, dissolução e liofilização. A dosagem unitária das formas pode conter, por exemplo, de em torno de 0,1 mg a em torno de 1.500 mg, assim como de 1 mg a em torno de 1.000 mg.

As Composições farmacêuticas contendo uma combinação da presente invenção e as composições farmacêuticas contendo uma segunda substância conforme aqui descrito, pode ser oferecida conforme apropriado, por exemplo, em conformidade com, de forma análoga a um método conforme o convencional, ou da forma aqui descrita para uma composição farmacêutica da presente invenção.

Pelo termo "segunda substância" deve se entender um fármaco quimioterápico, especialmente qualquer agente quimioterápico diverso dos compostos da presente invenção, assim como um composto de fórmula I.

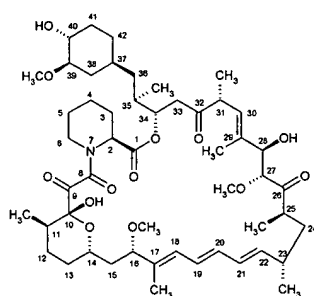
Por exemplo, uma segunda substância conforme aqui usado inclui:

- outros compostos diferentes dos compostos da presente invenção que interagem na atividade de adesão, migração e ativação celular do LFA-1 com seus ligantes, incluindo, por exemplo, anticorpos e compostos de baixo peso molecular,

- anti-inflamatórios e/ou drogas imunomoduladoras,
- drogas antialérgicas.

Os anti-inflamatórios e/ou os fármacos imunomoduladores para as quais há uma propensão para o uso em combinação com um composto da presente invenção incluem, por exemplo:

- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade da mTOR, incluindo a rapamicina de fórmula



e derivados da rapamicina como, por exemplo

derivados da 40-O-alkil-rapamicina, tais como os derivados da 40-O-hidroalquil-rapamicina, tais como a 40-O-(2-hidróxi)-etil-rapamicina (everolimus),

derivados da 32-deoxo-rapamicina e derivados da 32-hidróxi-rapamicina, tais como a 32-deoxorapamicina

e derivados da rapamicina 16-O-substituída tais como a 16-pent-2-inilóxi-32-deoxorapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32 (S ou R) -di-hidro-rapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32(S ou R)-di-hidro-40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina,

derivados da rapamicina que são acilados no grupo oxigênio na posição 40, como, por exemplo, a 40-[3-hidróxi-2-(hidróxi-metil)-2-metilpropanoato]-rapamicina (também conhecida como CCI779),

derivados da rapamicina que são substituídos na posição 40 por heterociclila, como, por exemplo, a 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (também conhecida como ABT578),

os assim chamados rapálogos, conforme revelados, por exemplo, nos WO9802441, WO0114387 e WO0364383, assim como o AP23573, e

compostos revelados sob o nome TFA-93, AP23464, AP23675, AP23841 e o biolimus, por exemplo, biolimus A9).

- mediadores, por exemplo, inibidores da calcineurina, como, por exemplo, a ciclosporina A, FK 506;

- ascomicinas com propriedades imunossupressoras, como, por exemplo, a ABT-281 e a ASM981;

- corticosteroides; ciclofosfamida; azatioprina; leflunomida; mizoribina;

- sal ou ácido micofenólico; micofenolato de mofetila;
- 15-desoxiespergualina ou um homólogo, análogo ou derivado imunossupressivo da mesma;
- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade de bcr/abl
- 5 tirosina-quinase;
- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade do receptor c-kit de tirosina-quinase;
- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade do receptor PDGF de tirosina-quinase como, por exemplo, a Gleevec (imatinibe);
- 10 - mediadores, por exemplo, inibidores da atividade da p38 MAP quinase,
- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade do receptor VEGF de tirosina quinase,
- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade da PKC, co-
- 15 mo revelado, por exemplo, no WO0238561 ou no WO0382859; por exemplo, o composto do Exemplo 56 ou 70;
- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade da quinase JAK3 como, por exemplo, N-benzil-3,4-di-hidróxi-benzilideno-
- cianoacetamida, α -ciano-(3,4-di-hidróxi)-N-benzilcinamamida (Tirfostina AG
- 20 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amina-6,7-dimetóxi-
- quinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidróxifenil)-amina-6,7-dimetóxi-
- quinazolina](WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amina-6,7-dimetóxi-
- quinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-{{(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-
- d]pirimidin-4-il)-amina]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrila, em forma livre ou na
- 25 forma de um sal farmaceuticamente aceitável como, por exemplo, o mono-
- citrato (também chamado de CP-690,550), ou um composto como o revela-
- do na WO2004052359 ou WO2005066156;
- mediadores, por exemplo, agonistas ou moduladores da ativi-
- dade do receptor S1P, como, por exemplo, o FTY720 opcionalmente fosfori-
- 30 lado ou um análogo do mesmo, como, por exemplo, 2-amino-2-[4-(3-
- benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol opcionalmente fosforilado ou
- ácido 1-{4-[1-(4-ciclo-hexil-3-trifluorometil-benzilóxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-

azetidina-3-carboxílico ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis;

- anticorpos monoclonais imunossupressores, como, por exemplo, os anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, como, por exemplo, os receptores Blys/BAFF, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86, o receptor IL-12, o receptor IL-17, o receptor IL-23 ou seus ligantes;

- outros compostos imunomoduladores, como, por exemplo, moléculas recombinantes de ligação com pelo menos uma porção do domínio extracelular CTLA4 ou uma mutação do mesmo, com, por exemplo, pelo menos uma porção extracelular do CTLA4 ou uma mutação do mesmo unido a uma sequência proteica não-CTLA4 como, por exemplo, CTLA4Ig, (por exemplo, designado ATCC 68629) ou uma mutação da mesma, como, por exemplo, a LEA29Y;

- mediadores, por exemplo, inibidores das atividades moleculares de adesão, como, por exemplo, os antagonistas do LFA-1, os antagonistas da ICAM-1 ou -3 e os antagonistas da VCAM-4 ou VLA-4,

- mediadores, por exemplo, antagonistas da atividade da CCR9,

- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade da MIF,

- agentes 5-aminossalicilato (5-ASA), tais como a sulfasalazina, Azulfidine®, Asacol®, Dipentum®, Pentasa®, Rowasa®, Canasa®, Colazal®, como, por exemplo, fármacos contendo mesalamina; por exemplo, mesalazina em combinação com heparina;

- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade do TNF-alfa, incluindo, por exemplo, anticorpos que se ligam ao TNF-alfa, como, por exemplo, o infliximab (Remicade®), a talidomida e a lenalidomida,

- anti-inflamatórios não-ésteroidais (NSAIDs) liberadores de óxido nítrico, incluindo, por exemplo, os fármacos liberadores de NO inibidoras da COX (CINOD);

- fosfodiésterase, por exemplo, mediadores como os inibidores da atividade da PDE4B,

- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade das caspases,

- mediadores, por exemplo, agonistas do receptor GPBAR1 da proteína G pareada,

- mediadores, por exemplo, inibidores da atividade da ceramida quinase,

5 - anti-inflamatórios multifuncionais (MFAIDs), como, por exemplo, os inibidores da fosfolipase A2 citosólica (cPLA2), tais como inibidores da fosfolipase A2 ancorados na membrana ligados aos glicosaminoglicanos;

 - antibióticos, como as penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, tetraciclina, sulfonamidas, como a sulfadiazina e sulfisoxazol; sulfonas, como a dapsona; pleuromutilinas, fluoroquinolonas, como, por exemplo, metronidazol e quinolonas, como a ciprofloxacina; levofloxacina; probióticos e bactérias comensais, como, por exemplo, *Lactobacillus* e *Lactobacillus reuteri*;

 - fármacos antivirais, como ribavirina, vidarabina, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, oseltamivir fosfato, famciclovir, atazanavir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, stavudina, valaciclovir, valganciclovir e zidovudina.

Os anti-inflamatórios propensos à utilização na combinação com um composto da presente invenção incluem, por exemplo, os anti-inflamatórios não-ésteroidais (NSAIDs), como os derivados do ácido propiônico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofen, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofen, ácido tiaprofênico e tioxaprofeno), os derivados do ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclórico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina, e zomepirac), os derivados do ácido fenâmico (ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico e ácido tolfenâmico), os derivados do ácido bifenilcarboxílico (diflunisal e flufenisal), os oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam e tenoxicam), os salicilatos (ácido acetil salicílico e sulfasalazina) e as pirazolonas (apazona, bezpipirilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), como o celecoxib; inibidores da fosfodiés-

terase tipo IV (PDE-IV); antagonistas dos receptores de quimiocinas, especialmente os CCR-1, CCR-2 e CCR-3; agentes de redução do colésterol, como os inibidores da HMG-CoA reductase (lovastatina, simvastatina e pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e outras estatinas), os sequestrantes (colestiramina e colestipol), ácido nicotínico, derivados do ácido fenofíbrico (gemfibrozila, clofibrato, fenofibrato e bezafibrato) e probucol; agentes anti-colinérgicos, como os antagonistas muscarínicos (brometo de ipratrópio); outros compostos, como a teofilina, a sulfasalazina e os aminossalicilatos, como, por exemplo, o ácido 5-aminossalicílico e as profármacos do mesmo, anti-reumáticos.

Os fármacos antialérgicos propensos à utilização em combinação com um composto da presente invenção incluem, por exemplo, anti-histamínicos (antagonistas de histamina-H1), como, por exemplo, bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, cipro-heptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetóxiortadina e antiasmáticos não-ésteroidais como os β 2-agonistas (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, salmeterol e pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, brometo de ipratrópio, antagonistas do leucotrieno (zafirlucast, montelukast, pranlucast, iralucast, pobilucast, SKB-106,203), inibidores da bio-síntese de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); broncodilatadores, antiasmáticos (estabilizadores dos mastócitos).

A razão entre o peso de um composto da presente invenção e o peso de outro fármaco pode variar, dependendo, por exemplo, da atividade dos componentes utilizados, do tipo de doença tratada e depende ainda da dose eficaz de cada ingrediente, podendo ser estabelecida, por exemplo, através de instruções dadas para a outro fármaco e testes, por exemplo, de acordo com, por exemplo, analogamente a um método conforme o convencional.

Os nomes químicos dos compostos da presente invenção conforme aqui indicados são copiados da versão 2.5 do ISIS (Autonom 2000

Name).

Nos exemplos a seguir todas as temperaturas estão em graus Celsius (°C).

SÃO UTILIZADAS AS SEGUINTE ABREVIACÕES:

- 5 EtOAc acetato de etila
 ta temperature ambiente
 THF tetrahidrofurano

EXEMPLO 1

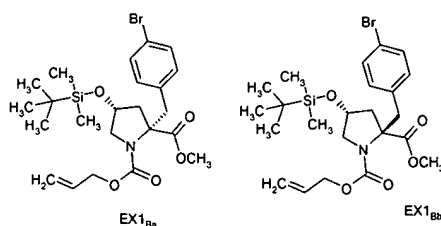
- (3AS,5R)-3A-(4-BROMO-BENZIL)-5-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI)-2-
 10 (3,5-DICLORO-FENIL)-1,1-DIOXO-3A,4,5,6-TETRAHIDRO-1H-
 1LAMBDA*6*-PIRROL[1,2-B]ISOTIAZOL-3-OL
 A) (2S,4R)-4-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI)-PIRROLIDINA-1,2- DI-
 CARBOXÍLICO 1-ALIL ÉSTER 2-METIL ÉSTER DE ÁCIDO

- A uma solução de 20 g de 1-alil éster 2-metil éster de ácido
 15 (2S,4S)-4-azido-pirrolidina-1,2- dicarboxílico e 14,85 g de imidazol em 300
 ml de CH₃CN são adicionados 26,3 g de cloreto de (terc-butil)(dimetil) silila
 em uma porção e a mistura obtida é mexida por uma hora em ta. São adi-
 cionados à mistura obtida EtOAc e solução aquosa meio saturada de NaCl,
 as fases obtidas são separadas, a camada orgânica obtida é lavada, seca e,
 20 do solvente obtido na mistura, é evaporada. O resíduo obtido da evaporação
 é submetido à cromatografia. O 1-alil éster 2-metil éster de ácido (2S,4R)-4-
 (terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico é obtido na forma de
 um óleo incolor.

- MS: Os dados dos 366/709 (MNa⁺/2MNa⁺), ¹H-RMN e ¹³C-RMN
 25 estão em concordância com a estrutura proposta.

- BA) 1-ALIL ÉSTER 2-METIL ÉSTER DE ÁCIDO (2S,4R)-2-(4-BROMO-
 BENZIL)-4-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI)-PIRROLIDINA-1,2-
 DICARBOXÍLICO, E
 BB) 1-ALIL ÉSTER 2-METIL ÉSTER DE ÁCIDO (2R,4R)-2-(4-BROMO-
 30 BENZIL)-4-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI)-PIRROLIDINA-1,2-
 DICARBOXÍLICO

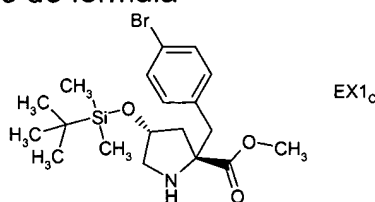
Compostos de fórmula



A uma solução de 10 g de 1-alil éster 2-metil éster de ácido (2S,4R)-4-(terc-butil) (dimetil)silanilóxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico e 14,55 g de 4-brometo de bromobenzila em 100 ml de THF são adicionados 11,61 g de hexametil desilazano de potássio sólido de tal forma que a temperatura é mantida abaixo de 40°. A mistura obtida é mexida a ta por 20 minutos e a esta se adiciona HCl aquoso 1N e EtOAc. As fases obtidas são separadas e a camada orgânica obtida é lavada, seca e o solvente evaporado. O resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia. São obtidos 2-metil éster de ácido (2S,4R)-2-(4-Bromo-benzil)-4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico 1-alil éster, (3,3 g) e 1-alil éster 2-metil éster de ácido (2R,4R)-2-(4-Bromo-benzil)-4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (9,1 g). Ambos os compostos: MS: os dados de 535/1047 (MNa⁺/2MNa⁺); ¹H-RMN e ¹³C-RMN estão em concordância com as estruturas propostas.

C) METIL ÉSTER DE ÁCIDO (2S,4R)-2-(4-BROMO-BENZIL)-4-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI)-PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO

Um composto de fórmula



Uma mistura de 2,81 g do composto 1-alil éster 2-metil éster de (2S,4R)-2-(4-bromo-benzil)-4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, 3,24 g de 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano e 653 mg de tetraquis-(trifenilfosfina)-paládio em 30 ml de CH₂Cl₂ é mexida a ta por 25 minutos. São adicionados EtOAc e uma solução aquosa, saturada de NaHCO₃. As fases obtidas são separadas, a camada orgânica é seca e o solvente é evaporado. O resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia.

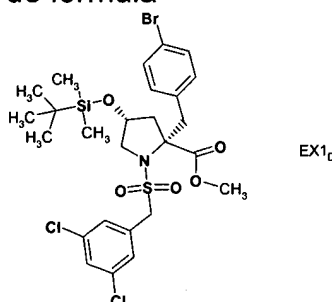
metil éster de ácido (2S,4R)-2-(4-Bromo-benzil)-4-(terc-butil-

dimetil-silanilóxi)-pirrolidina-2-carboxílico é obtido na forma de um óleo.

MS: Os dados de 451 (MNa^+), 1H -RMN e ^{13}C -RMN estão em concordância com a estrutura proposta.

5 D) METIL ÉSTER DE ÁCIDO (2S,4R)-2-(4-BROMO-BENZIL)-4-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI)-1-(3,5-DICLORO-FENILMETANOSULFONIL)-PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO

Um composto de fórmula

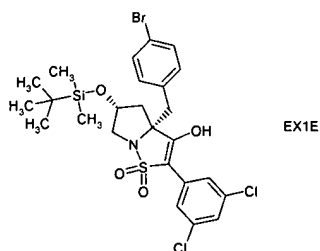


10 A uma solução com 400 mg de metil éster de ácido (2S,4R)-2-(4-bromo-benzil)-4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-pirrolidina-2-ácido carboxílico e 1,5 g de 4-dimetilamino piridina (DMAP, base de Steglich) em 20 ml de CH_3CN são adicionados 600 mg de cloreto de 2,5-diclorofenil metanosulfonila a ta e a mistura obtida é mexida a ta. Adiciona-se à mistura obtida EtOAc e uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, as fase obtidas são separadas e a camada orgânica é lavada, seca e o solvente é evaporado. O resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia. O metil éster de ácido (2S,4R)-2-(4-Bromo-benzil)-4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-1-(3,5-dicloro-fenilmetanosulfonila)-pirrolidina-2-carboxílico é obtido na forma de um óleo levemente amarelado.

20 MS: Os dados de 673 (MNa^+), 1H -RMN e ^{13}C -RMN estão em concordância com a estrutura proposta.

E) (3AS,5R)-3A-(4-BROMO-BENZIL)-5-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANILOXI)-2-(3,5-DICLORO-FENILA)-1,1-DIOXO-3A,4,5,6-TETRAHIDRO-1H-1LAMBDA*6*-PIRROL[1,2-B]ISOTIAZOL-3-OL

25 Um composto de fórmula



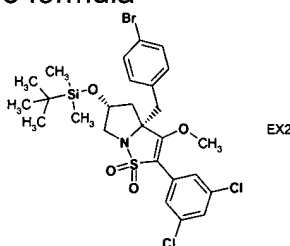
A uma solução com 460 mg de metil éster de ácido (2S,4R)-2-(4-bromo-benzil)-4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-1-(3,5-dicloro-fenilmetanosul-
 5 fonil)-pirrolidina-2-carboxílico em 15 ml de THF são adicionados 222 mg de hexametil dissilazano de potássio sólido em uma porção a ta. A mistura obtida é mexida por 15 minutos a ta e são adicionados EtOAc e HCl a 1N. As fases obtidas são separadas, a camada orgânica obtida é lavada, seca e o solvente é evaporado. O (3aS,5R)-3a-(4-Bromo-benzil)-5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dioxo-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-1lambda*6*-
 10 pirrol[1,2-b]isotiazol-3-ol é obtido na forma de um sólido cristalino.

MS, Os dados de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN estão em concordância com a estrutura proposta.

EXEMPLO 2

1,1 DIÓXIDO DE (3AS,5R)-3A-(4-BROMO-BENZIL)-5-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI)-2-(3,5-DICLORO-FENIL)-3-METÓXI-3A,4,5,6-TETRAHIDRO-PIRROL [1,2-B]ISOTIAZOL

Um composto de fórmula



Uma solução aproximada de diazometano a 1M em dietil éter é
 20 adicionada a uma solução de 410 mg de (3aS,5R)-3a-(4-bromo-benzil)-5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dioxo-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-1lambda*6*-pirrol[1,2-b]isotiazol-3-ol em 20 ml de EtOAc até que a coloração amarelada característica do diazometano não mais desapareça. O solvente é evaporado da mistura obtida e o resíduo da evaporação é submetido à cromatografia. O 1,1 dióxido de (3aS,5R)-3a-(4-Bromo-benzil)-5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2-(3,5-dicloro-fenil)-3-metóxi-3a,4,5,6-tetrahydro-pirrol
 25

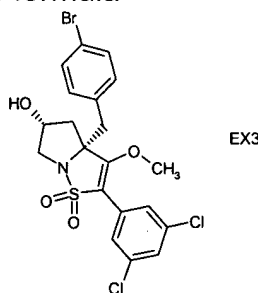
[1,2-b]isotiazol é obtido na forma de um pó amorfo.

MS: Os dados de 654 (MNa^+), 1H -RMN e ^{13}C -RMN estão em concordância com a estrutura proposta.

EXEMPLO 3

5 (3aS,5R)-3A-(4-BROMO-BENZIL)-2-(3,5-DICLORO-FENILA)-3-METÓXI-1,1-DIOXO-3A,4,5,6-TETRAHIDRO-1H-1LAMBDA*6*-PIRROL[1,2-B]ISOTIAZOL-5-OL

Um composto de fórmula



10 A uma solução de 280 mg de 1,1-dióxido de (3aS,5R)-3a-(4-bromo-benzil)-5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2-(3,5-dicloro-fenil)-3-metóxi-3a,4,5,6-tetrahidro-pirrol [1,2-b]isotiazol em 8 ml de CH_3CN são adicionados 3 ml de solução aquosa (40 %/cmv/v) de fluoreto de hidrogênio e a mistura obtida é mexida por 70 minutos a ta. À mistura obtida são adicionados EtO-

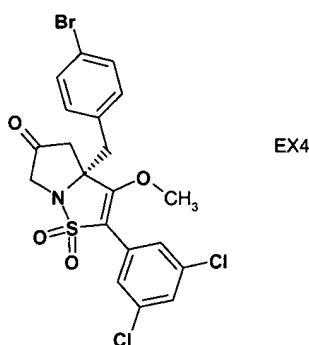
15 Ac e uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e as fases obtidas são separadas. A camada orgânica obtida é lavada, seca e o solvente é evaporado. O resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia. O (3aS,5R)-3a-(4-Bromo-benzil)-2-(3,5-dicloro-fenil)-3-metóxi-1,1-dioxo-3a,4,5,6-tetrahidro-1H-1lambda*6*-pirrol[1,2-b]isotiazol-5-ol é obtido na forma de um pó amorfo.

20 MS: Os dados de 530/1055 ($MNa^+/2MNa^+$), 1H -RMN e ^{13}C -RMN de qualquer um dos compostos descritos estão em concordância com a estrutura proposta:

EXEMPLO 4

25 (S)-3A-(4-BROMO-BENZIL)-2-(3,5-DICLORO-FENIL)-3-METÓXI-1,1-DIOXO-3A,4-DI-HIDRO-1H-1LAMBDA*6*-PIRROL[1,2-B]ISOTIAZOL-5-ONA

Um composto de fórmula

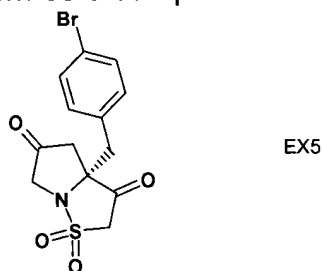


Uma mistura de 83 mg de 1-óxido de 1-hidróxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (IBX, CAS Regno: 444722-55-8) e 50 mg de (3aS,5R)-3a-(4-bromo-benzil)-2-(3,5-dicloro-fenil)-3-metóxi-1,1-dioxo-3a,4,5,6-tetrahidro-1H-1lambda*6*-pirrol[1,2-b]isotiazol-5-ol em 5 ml de EtOAc são reagidas sob condições de micro-ondas (100°; 65 minutos; Personal chemistry Emrys optimizer). A mistura obtida é filtrada (remoção do excesso de reagente), o filtrado obtido é concentrado à pressão reduzida e o resíduo obtido da concentração é submetido à cromatografia. O (S)-3a-(4-Bromo-benzil)-2-(3,5-dicloro-fenil)-3-metóxi-1,1-dioxo-3a,4-di-hidro-1H-1lambda*6*-pirrol[1,2-b]isotiazol-5-ona é obtido na forma de um sólido amorfo.

MS: Os dados de 537 (MNa⁺), ¹H-RMN and ¹³C-RMN de qualquer um dos compostos descritos estão em concordância com a estrutura proposta.

15 EXEMPLO 5

Em conformidade com um método colocado em qualquer um dos exemplos prévios, obtêm-se o composto de fórmula



MS, Os dados de ¹H-RMN e ¹³C-RMN estão em concordância com a estrutura proposta.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de 3a,4,5,6-tetrahidro-pirrol [1,2b]isotiazóis nos quais o enxofre esteja na forma de um dióxido, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o uso no tratamento ou prevenção de

5 distúrbios mediados por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular.

2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém um 3a,4,5,6-tetrahidro-pirrol [1,2-b]-isotiazol, em que o enxofre esteja na forma de um dióxido, para o uso no tratamento de distúrbios mediados

10 por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular;

3. Método para o tratamento de distúrbios mediadas por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular, caracterizado pelo fato de que envolve a administração a um sujeito

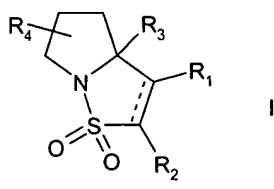
15 em necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um 3a,4,5,6-tetrahidro-pirrol [1,2-b]-isotiazol, em que o enxofre esteja na forma de um dióxido.

4. Combinação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém um 3a,4,5,6-tetrahidro-pirrol [1,2-b]-isotiazol, em que o enxofre esteja na forma de um dióxido, em combinação com pelo menos uma segunda

20 substância.

5. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de é para uso como definido na reivindicação 1 ou em um método como definido na reivindicação 3.

25 6. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula



em que

a linha pontilhada é uma ligação ou não é uma ligação,

R₁ é hidrogênio e alquila opcionalmente substituída, alquenila,

30 alquinila, cicloalquila, alcóxi, arila ou heterociclila, hidróxido, SH, SR₅, ciano,

halogênio ou amino ou

a linha pontilhada não é uma ligação e R_1 está ligado ao sistema anelar por uma ligação dupla e é oxo,

R_2 é hidrogênio ou cicloalquila substituída opcionalmente, arila ou heterociclila,

R_3 é hidrogênio, COOR_6 , aminocarbonila ou alquila opcionalmente substituída, alquenila, alquinila, aralquila, alcóxi, cicloalquilóxi, arilóxi ou heterociclóxi,

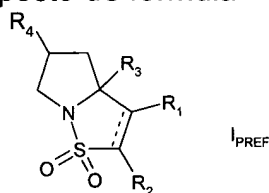
R_4 é hidrogênio, halogênio, hidróxido, SH, alquila opcionalmente substituída, alquenila, alquinila, alcóxi ou alquiltio, ou um grupo silila, tal como trialquilsilila ou trialquilsililóxi, como, por exemplo, a $\text{tri}(\text{C}_{1-6})$ alquilsilil(óxi), N_3 , amino, ou

R_4 é heterociclila contendo pelo menos um átomo de nitrogênio na condição de heteroátomo, estando ligado através deste átomo de nitrogênio a um composto da fórmula I, ou

R_4 é ligado ao sistema anelar através de uma ligação dupla e é oxo; e

R_5 e R_6 são, independentemente um do outro, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila ou heterociclila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que um composto de fórmula I é um composto de fórmula



8. Composto de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que tem que

R_1 é uma (C_{1-8}) alcóxi, ou R_1 está ligado ao sistema anelar por uma ligação dupla e é oxo,

R_2 é substituído por fenila,

$R_{3\text{EX}}$ é substituído por fenilmetila, e

$R_{4\text{EX}}$ é hidróxi, trialquilsililóxi, ou $R_{4\text{EX}}$ é ligado por uma ligação dupla e é oxo.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, caracterizado pelo fato de estar na forma de um sal.

10. Uso, método, composição farmacêutica ou combinação farmacêutica como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que um 3a,4,5,6-tetrahidro-pirrol [1,2-b]-isotiazol é um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 6 a 9.

RESUMO

Patente de Invenção: "1,1-DIÓXIDOS DE TETRAHIDRO-PIRROL [1,2-B]ISOTIAZOL FARMACEUTICAMENTE ATIVOS, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO OS
5 MESMOS".

A presente invenção refere-se a 3a,4,5,6-tetrahidro-pirrol [1,2-b] isotiazóis em que o enxofre se encontra na forma de um dióxido e seu uso no tratamento ou prevenção de distúrbios mediadas por interações do LFA-1 com ligantes seus envolvidos na adesão, migração e ativação celular.