



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

(11) PI 0815048-6 B1



(22) Data do Depósito: 28/07/2008

(45) Data de Concessão: 29/09/2020

(54) Título: DERIVADOS DE FENÓXI-PIRROLIDINAS, SEUS USOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

(51) Int.Cl.: C07D 207/24; A61K 31/40; A61P 3/06.

(30) Prioridade Unionista: 08/08/2007 US 60/954,593.

(73) Titular(es): MEDICIS PHARMACEUTICAL CORPORATION.

(72) Inventor(es): JIN LI; NICOLE LEE KOLOSKO.

(86) Pedido PCT: PCT IB2008002028 de 28/07/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/019566 de 12/02/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 01/02/2010

(57) Resumo: DERIVADO DE FENÓXI-PIRROLIDINAS E USO E COMPOSIÇÕES DO MESMO. A presente invenção refere-se ao composto 2-(4-(hidroximetil)-fenóxi)-1-(3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)-etanona, uso do mesmo como um inibidor de estearoil CoA dessaturase, e composições farmacêuticas que contêm este composto.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE FENÓXI-PIRROLIDINAS, SEUS USOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"**.

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a derivados de fenóxi-pirrolidinas e composições e usos das mesmas, particularmente derivados de fenóxi-pirrolidinas para uso como inibidores de estearoil-CoA dessaturase (SCD1).

ANTECEDENTES

[0002] A estearoil-CoA dessaturase (SCD1) é uma enzima microsômica que catalisa a biossíntese repetida de ácidos graxos monoin saturados a partir de substratos de acil-CoA graxos saturados em mamíferos. Especificamente, SCD1 introduz uma ligação dupla "cis" na posição C9-C10 de ácidos graxos saturados tais como palmitoil-CoA (16:0) e estearoil-CoA (18:0). Os ácidos graxos monoinsaturados resultantes, palmitoleoil-CoA (16:1) and oleoil-CoA (18:1), são, por sua vez, substratos para incorporação em uma série de lipídeos, tais como fosfolipídeos, ésteres de colesterol, e triglicerídeos. Os ácidos graxos monoinsaturados são também mediadores de vários outros processos tais como a transdução de sinais e diferenciação celular. A composição lipídica é de considerável importância fisiológica. Na qualidade do principal componente de membranas celulares, a composição de fosfolipídeos determina derradeiramente a fluidez da membrana, enquanto que a composição de ésteres de colesterol e triglicerídeos pode influenciar o metabolismo e a adiposidade de lipoproteínas. Estudos em camundongos sugerem ainda que a atividade de SCD1 é importante para manter o funcionamento normal da pele e da pálpebra como resultado do seu papel importante na síntese de lipídeos dentro de glândulas sebáceas e meibomianas (*Miyazaki, J. Nutr.*, 131:2260-2268 (2001)). A expressão de SCD1 foi confirmada nas glândulas sebáceas

da pele do couro cabeludo humano por imunoistoquímica, e na linhagem de células de glândulas sebáceas imortalizadas, SZ95, por RT-PCR.

[0003] A pele é um órgão rico em lipídeos constituído de três camadas primárias: o estrato córneo, a epiderme, e a derme. O estrato córneo é a camada externa e sua principal função é servir como uma barreira para o ambiente externo. Para diminuir a permeabilidade à água do estrato córneo e para evitar que a pele rache, as glândulas sebáceas secretam uma substância oleosa denominada sebo que é distribuída sobre a superfície da pele. O sebo é secretado também pelas glândulas meibomianas (ou glândulas palpebrais), um tipo especial de glândula sebácea localizada ao longo da borda das pálpebras, para impedir a evaporação do filme lacrimal do olho. O sebo é uma mistura de lipídeos complexa que compreende geralmente ácidos graxos livres, triglicerídeos, ésteres de esteróis, ésteres céreos e esqualeno; entretanto, sua composição exata varia de espécie para espécie. O sebo é produzido nas células acinosas das glândulas sebáceas e se acumula à medida que estas células envelhecem. Depois de atingir a maturação, as células acinosas sofrem lise, liberando sebo para dentro do duto luminal, de tal modo que ele possa ser depositado sobre a superfície da pele.

[0004] Em seres humanos, as glândulas sebáceas estão presentes em todas áreas da pele, exceto nas palmas das mãos e nas solas dos pés. A concentração mais alta destas glândulas ocorre no couro cabeludo e na face. Apesar das funções importantes que o sebo desempenha, muitos indivíduos experimentam produção excessiva de sebo, que está associada com maior incidência de condições dermatológicas tais como acne ou dermatite seborreica. Mesmo em indivíduos sem acne, a produção excessiva de sebo prejudica a aparência cosmética da pele e do cabelo por fazer com que a pele pareça lustrosa,

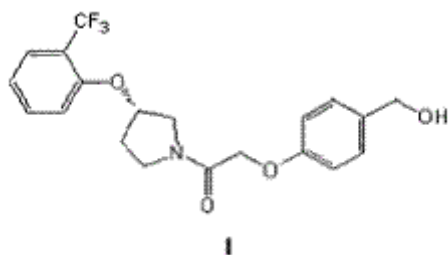
gordurosa ou oleosa, e o cabelo pereça flácido e sujo. Diminuir a produção de sebo minorará a pele e o cabelo oleosos em indivíduos que experimentam estas condições.

[0005] Os tratamentos atuais para combater a produção de excesso de sebo são menos que ideais. A isotretinoína, um retinoide não-aromático, demonstrou suprimir a produção de sebo em até 90%, mas está associada também a graves defeitos de nascimento e inúmeros outros efeitos colaterais potencialmente sérios. Assim sendo, a isotretinoína é utilizada apenas para o tratamento de acne grave e não simplesmente para a redução da secreção de sebo com propósitos cosméticos. Outros retinoides aromáticos tais como etretinato, são usados no tratamento de acne, mas não reduzem a síntese de sebo (Christos C. Zouboulis, *J. Clin. Derm.*, 22:360-366 (2004)).

[0006] Consequentemente, o meio mais prático para minorar a produção excessiva de sebo é a lavagem frequente da superfície da pele. Embora a lavagem frequente remova o excesso de sebo da pele, este efeito é temporário e não faz nada para diminuir a produção de sebo. De fato, a lavagem demasiada ou lavagem com produtos agressivos pode desidratar a pele e realmente estimula as glândulas sebáceas a aumentarem, ao invés de diminuir, a produção de sebo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0007] A presente invenção fornece um inibidor de estearoil-CoA dessaturase, como representado pela fórmula I, e sais, solvatos, e hidratos dos mesmos. O composto pode ser referido também como (S)-2-(4-(hidroximetil)-fenóxi)-1-(3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)-etanona.



[0008] Em outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto da fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato ou hidrato do dito composto ou sal, e um carreador, veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0009] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratar uma condição dermatológica ou cosmética mediada por estearoil-CoA dessaturase em um mamífero, compreendendo administrar ao dito mamífero que necessita de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto da fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato ou solvato do dito composto ou sal. De acordo com algumas modalidades, o composto da fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato ou solvato do dito composto ou sal, é administrado por via tópica no tratamento, mitigação, ou prevenção da produção excessiva de sebo, pele oleosa, cabelo oleoso, e acne. Em outras modalidades, o composto é administrado por via oral.

[00010] Outros aspectos da invenção fornecem um artigo fabricado ou kit que contém uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto da fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato ou hidrato do dito composto ou sal, embalado para distribuição no varejo, em associação a instruções recomendando ao consumidor como usar o composto para mitigar uma condição associada à produção e/ou secreção excessiva de sebo.

[00011] O composto da fórmula I e composições farmacêuticas das mesmas são úteis para o tratamento de condições dermatológicas ou cosméticas mediadas por estearoil-CoA dessaturase. Tais condições dermatológicas ou cosméticas incluem, porém sem limitações, produção excessiva de sebo, acne, pele oleosa, cabelo oleoso, pele com

aparência lustrosa ou gordurosa, e dermatite seborreica.

[00012] O composto da fórmula I e composições farmacêuticas das mesmas são úteis também para diminuir a quantidade de sebo produzida e/ou secretada pelas glândulas sebáceas de um indivíduo humano.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00013] O texto que se segue fornece detalhes adicionais não limitativos do composto da fórmula I e outros aspectos da invenção. Os títulos neste documento estão sendo utilizados apenas para apressar sua revisão pelo leitor e não devem ser interpretados de forma alguma como limitativos da invenção ou das reivindicações.

Definições

[00014] Como utilizados neste pedido de patente, incluindo nas reivindicações, os termos que se seguem têm os significados definidos abaixo, a menos que especificamente indicado de outra forma.

[00015] As expressões "composto da fórmula I", "composto da invenção", e "composto" são utilizados de forma intercambiável neste pedido de patente e devem ser tratados como sinônimos.

[00016] A menos diferentemente assinalado, as expressões "composto da fórmula I", "composto da invenção", e "composto" referem-se a (S)-2-(4-(hidroximetil)-fenóxi)-1-(3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)-etanona, bem como todos os sais, solvatos, hidratos e profármacos farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

[00017] A expressão "farmacêuticamente aceitável" indica que o carreador, veículo, diluente, excipiente, solvato, sal ou profármaco designado é geralmente compatível quimicamente e/ou fisicamente aos outros ingredientes que compreendem uma formulação, e é fisiologicamente compatível ao recebedor do mesmo.

[00018] Os termos "trata", "tratar", "tratado", e "tratamento", como aqui utilizados, incluem usos e/ou resultados preventivos (por exem-

plo, profiláticos), melhoradores, paliativos e curativos. Os termos "preventivos" ou "profiláticos" são utilizados de forma intercambiável e se referem ao tratamento antes do início de um ou mais sintomas de uma condição ou estado doentio específico. Mais especificamente, estes termos referem-se ao tratamento de pacientes que estão assintomáticos, isto é, nos quais os sintomas de uma condição ou estado doentio específico não são prontamente evidentes ou detectáveis, e que resulta na prevenção, supressão, ou retardamento substancial do início de um ou mais sintomas de uma condição ou estado doentio específico. Um tratamento melhorador é um que melhora e/ou minora a gravidade de um ou mais sintomas de uma condição ou estado doentio específico. Os antibióticos, tais como tetraciclina, são um exemplo de um tratamento preventivo para acne. A tetraciclina previne surgimentos futuros exterminando as bactérias responsáveis pelos surgimentos de acne.

[00019] Os termos "terapêutico" e "quantidade terapeuticamente eficaz", como aqui utilizados, denotam respectivamente um efeito e uma quantidade de um composto, composição ou medicamento que (a) trata uma doença, condição ou distúrbio específico; (b) atenua, melhora ou elimina um ou mais sintomas de uma doença, condição ou distúrbio específico ou de complicações advindas destes últimos; (c) previne ou retarda o início de um ou mais sintomas associados a uma doença, condição ou distúrbio específico. Deve-se entender que os termos "terapêutico" e "quantidade terapeuticamente eficaz" englobam qualquer um dos efeitos supramencionados, (a)-(c), isoladamente ou em combinação a qualquer um dos outros (a)-(c).

[00020] Os termos "mamífero", "paciente" e "indivíduo" referem-se a animais homeotermos tais como, por exemplo, porquinhos-da-índia, camundongos, ratos, gerbos, gatos, coelhos, cães, macacos, chimpanzés, e seres humanos.

[00021] O composto da fórmula I tem um centro assimétrico, e portanto, pode existir em diferentes configurações estereoisoméricas. Consequentemente, o composto da fórmula I pode ocorrer como um enantiômero individual (puro), bem como uma mistura de enantiômeros. O âmbito da presente invenção inclui enantiômeros individuais e misturas deles em todas proporções. O âmbito da presente invenção inclui ainda todas formas tautoméricas ("tautômeros") do composto da fórmula I, e todas misturas deles em qualquer proporção. Os versados nessas técnicas devem avaliar que um único composto pode apresentar mais do que um tipo de isomerismo.

[00022] O composto da fórmula I pode ser resolvido nos enantiômeros puros por métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas, por exemplo, pela formação de sais diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; formação de derivados diastereoisoméricos ou complexos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização, cromatografia gás-líquido ou líquida; reação seletiva de um enantiômero com um reagente específico de enantiômero, por exemplo, esterificação enzimática; ou cromatografia gás-líquido ou líquida em um ambiente quiral, por exemplo, sobre um suporte quiral com um ligante quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. Deve-se avaliar que, quando o estereoisômero desejado é convertido em outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, uma outra etapa é necessária para liberar a forma enantiomérica desejada. Alternativamente, estereoisômeros específicos podem ser sintetizados usando um material de partida opticamente ativo por síntese assimétrica, usando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente ativos, ou convertendo um estereoisômero no outro por transformação ou inversão assimétrica.

[00023] O composto da presente invenção pode existir na forma não-solvatada bem como em uma série de formas solvatadas com sol-

ventes farmacologicamente aceitáveis, tais como água, etanol, e similares. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não-solvatadas para os propósitos da presente invenção. Deve-se entender que os solventes farmacologicamente aceitáveis incluem ainda solventes substituídos de forma isotópica tais como D₂O, d₆-DMSO e similares. O termo 'solvato' é aqui utilizado para descrever um complexo que compreende o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitável, incluindo água. Assim sendo, todas formas de hidratos do composto estão incluídas pelo termo 'solvato'. Pretende-se que a presente invenção englobe as formas não-solvatadas, as formas solvatadas, e misturas de formas solvatadas em qualquer proporção.

[00024] O composto da presente invenção e/ou sais e/ou solvatos dos mesmos podem existir como sólidos amorfos ou podem existir em um ou mais estados cristalinos, isto é, polimorfos. Os polimorfos do composto da fórmula I estão englobados na presente invenção e podem ser preparados por cristalização sob inúmeras condições diferentes, tais como, por exemplo, usando diferentes solventes ou diferentes misturas de solventes; cristalização em diferentes temperaturas; e usando vários modos de resfriamento, desde muito rápido até muito lento, durante a cristalização. Os polimorfos podem ser obtidos também aquecendo ou fundindo um composto da fórmula I, e em seguida, resfriamento gradual ou rápido. A presença de polimorfos pode ser determinada por espectroscopia de RMN de sólidos, espectroscopia no infravermelho, calorimetria diferencial de varredura, difração de raios X de pó ou outras técnicas. Deve-se entender que todas essas formas cristalinas e amorfas do composto da fórmula I, e sais, solvatos e profármacos dos mesmos estão englobadas pela invenção e pelas reivindicações.

[00025] A presente invenção inclui também todas variações marca-

das de forma isotópica farmaceuticamente aceitáveis do composto da fórmula I. Tais variações marcadas de forma isotópica são compostos que têm a mesma estrutura e fórmula molecular que o composto da fórmula I, mas nos quais um ou mais átomos são substituídos por átomos que têm uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Os exemplos de isótopos que podem ser incorporados no composto da presente invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, flúor, nitrogênio, e oxigênio, tais como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , and ^{18}O , respectivamente.

[00026] Certas variações marcadas de forma isotópica do composto da presente invenção, tais como, por exemplo, aquelas que incorporam um isótopo radioativo, tais como ^3H e ^{14}C , são úteis em estudos de distribuição tecidual de fármacos e/ou substratos. O trítio, isto é, ^3H , e carbon 14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferidos devido à sua facilidade de preparação e detecção. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados, tal como deutério, isto é, ^2H , pode produzir certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, maior meia-vida *in vivo* ou menores requisitos de dosagem, e assim sendo, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Os da fórmula I marcados de forma isotópica desta invenção e seus profármacos podem ser preparados geralmente conduzindo os procedimentos descritos nos esquemas e/ou nos exemplos substituindo um reagente não marcado de forma isotópica por um reagente marcado de forma isotópica facilmente disponível.

[00027] O composto da fórmula I pode ser isolado e usado de *per se* ou na forma de seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis. A expressão "sais farmaceuticamente aceitáveis" inclui sais inorgânicos e orgânicos farmaceuticamente aceitáveis do dito composto. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e/ou pu-

rificação final de um composto (ou profármaco), ou reagindo separadamente o composto (ou profármaco) com um ácido orgânico ou inorgânico apropriado e isolando o sal assim formado. Um sal farmacêuticamente aceitável do composto da fórmula I pode ser preparado facilmente por métodos convencionais, tal como combinando o composto da fórmula I e o ácido ou base desejada, em um meio aquoso, não-aquoso ou parcialmente aquoso, conforme apropriado. O sal resultante pode ser recuperado por inúmeros métodos usuais, tal como por filtração, por precipitação a partir de uma solução, e em seguida, por filtração, por evaporação, do solvente, ou, no caso de soluções aquosas, por liofilização. O grau de ionização no sal pode variar desde completamente ionizado até quase não-ionizado. Todos esses sais estão dentro do âmbito desta invenção.

[00028] O termo "sais" pretende se referir a sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados para uso em processos industriais, tal como a preparação do composto ou dos intermediários correspondentes. Estes sais podem existir nas formas substancialmente solvatada ou substancialmente não-solvatada, ou misturas das mesmas. Deve-se entender que todas essas formas estão dentro do âmbito da presente invenção.

[00029] Os sais representativos incluem, porém sem limitações, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, cansilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gliconato, glicuronato, hexaflúor-fosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidrato/brometo, iodidrato/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartarato, tosilato, triflúor-acetato e similares. Outros exemplos de sais representativos incluem cátions de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, tais como só-

dio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e similares, bem como cátions atóxicos de amônio, amônio quaternário e amina, incluindo, porém sem limitações, amônio, tetrametil-amônio, tetraetil-amônio, lisina, arginina, benzatina, colina, trometamina, diolamina, glicina, meglumina, olamina, e similares. A invenção inclui ainda misturas de diferentes sais.

[00030] O composto da fórmula I pode ser administrado como um profármaco. O termo "profármaco" refere-se a um composto que é transformado *in vivo* para produzir um composto da fórmula I ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do composto. A transformação pode ocorrer por vários mecanismos, tal como por intermédio de hidrólise no sangue. Um profármaco do composto da fórmula I pode ser formado de um maneira convencional, de acordo com métodos conhecidos nessas técnicas. Uma discussão pormenorizada sobre profármacos pode ser encontrada em T. Higuchi e V. Stella, "*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*", Volume 14 da A.C.S. Symposium Series, e em "*Bioreversible Carriers in Drug Design*", editor Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, sendo ambos aqui incorporados como referência.

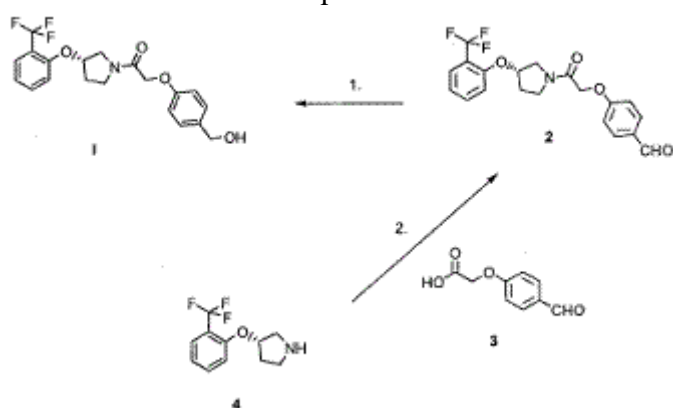
Síntese

[00031] Geralmente, o composto da fórmula I pode ser preparado usando inúmeros métodos conhecidos nas técnicas químicas, particularmente à luz da descrição aqui contida, em combinação com o conhecimento dos versados nessas técnicas. Várias matérias-primas, intermediários, e reagentes podem ser adquiridos de fornecedores comerciais ou fabricados de acordo com métodos contidos na literatura ou adaptações dos mesmos. Embora outros reagentes, compostos ou métodos possam ser usados na prática ou nos testes, os métodos generalizados para a preparação do composto da fórmula I estão ilustrados pelas descrições e esquemas de reações que se seguem. Ou-

tros processos para a preparação do composto da fórmula I estão descritos na seção experimental. Os métodos aqui descritos, incluindo aqueles delineados nos esquemas, descrições e exemplos têm propósito ilustrativo e não devem ser interpretados de forma alguma como limitativos. Várias mudanças e modificações devem ficar óbvias para os versados nessas técnicas dado o benefício do presente relatório descritivo e devem ser julgadas como estando dentro do espírito e âmbito da presente descrição como definida nas reivindicações apensadas.

[00032] Embora modalidades específicas de vários aspectos da invenção venham ser descritos fazendo referência aos esquemas, preparações e/ou exemplos, deve-se entender que tais modalidades são meramente a título exemplificativo de um pequeno número das muitas modalidades específicas possíveis que podem representar aplicações dos princípios da presente descrição.

Esquema 1



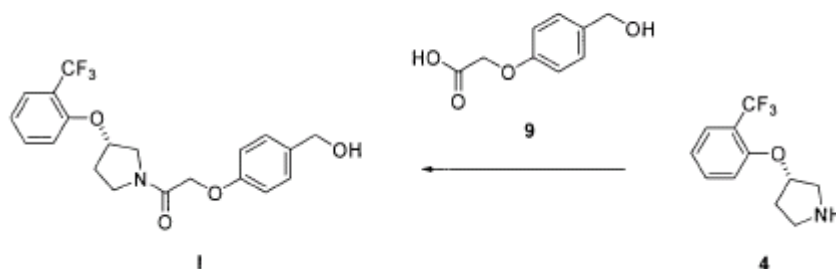
[00033] Na reação 1, o composto da fórmula I pode ser preparado pela redução do aldeído 2 correspondente. A redução é realizada de acordo com procedimentos conhecidos nessas técnicas. Tipicamente, o aldeído 2 é tratado com um agente redutor, tal como boridreto de sódio, em um solvente polar, tal como metanol. A mistura é deixada agitando por um tempo apropriado, tal como entre cerca de 1 hora e cerca de 4 horas, em uma temperatura apropriada, tal como ao redor da temperatura ambiente. Alternativamente, o aldeído 2 pode ser re-

duzido ao álcool correspondente, usando gás hidrogênio e um catalisador metálico apropriado, tal como níquel. A reação de hidrogenação é conduzida tipicamente em um solvente polar, tal como tetra-hidrofurano (THF) à temperatura ambiente.

[00034] Na reação 2, o aldeído 2 pode ser preparado condensando a fenóxi-pirrolidina 4 com o ácido formil-fenóxi-acético 3. A reação de acoplamento pode ser efetuada usando cianofosfato de dietila (DECP) na presença de uma base orgânica, tal como, por exemplo, trietilamina (TEA), em um solvente aprótico, tal como, por exemplo, diclorometano. Tipicamente, 4 e 3 são combinados junto com a base em uma temperatura apropriada, tal como a temperatura ambiente. DEPC é então adicionado sob a forma de gotas à mistura reativa. A reação é deixada agitando por um período de tempo apropriado, tal como entre cerca de 12 horas e cerca de 24 horas. Alternativamente, a reação de acoplamento pode ser realizada combinando 4 e 3 na presença de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (EDAC) e trietilamina (TEA), em um solvente ou mistura de solventes polares, tal como acetato de etila e água, por um período de tempo apropriado, tal como cerca de 4 horas.

[00035] Uma preparação alternativa do composto da fórmula I está ilustrada abaixo no esquema II.

Esquema II

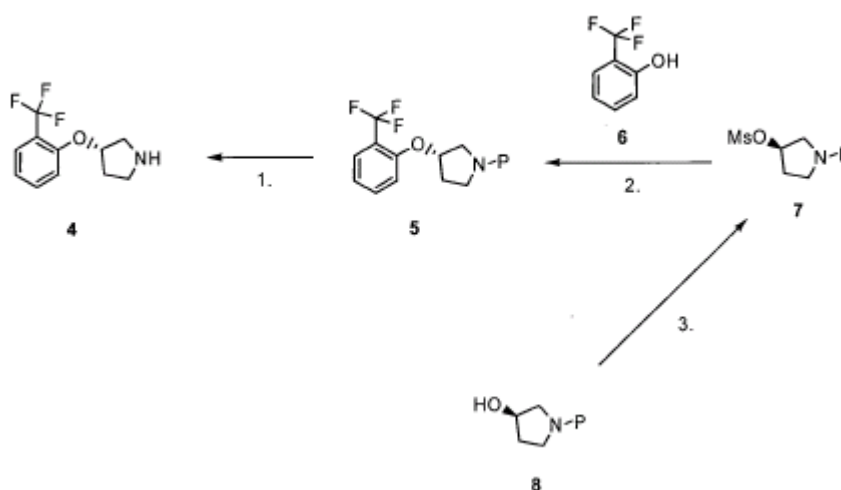


[00036] Como ilustrado no esquema II, o composto da fórmula I pode ser preparado condensando diretamente a fenóxi-pirrolidina 4 com

álcool benzílico 9 usando procedimentos usuais de acoplamento por ativação de ácido, conhecidos nessas técnicas. O ácido formil-fenóxi-acético 3 (esquema I) e o álcool benzílico 9 (esquema II) podem ser adquiridos de fornecedores comerciais ou fabricados usando procedimentos conhecidos nessas técnicas.

[00037] A preparação da fenóxi-pirrolidina 4 está descrita no esquema III.

Esquema III



[00038] Na reação 1, a fenóxi-pirrolidina 4 pode ser preparada pela remoção do grupo protetor de nitrogênio "P" da fenóxi-pirrolidina 5 N-protetida correspondente, de acordo com procedimentos usuais de desproteção. Por exemplo, quando P representa terc-butoxicarbonila, a reação de desproteção pode ser efetuada usando um ácido, tal como o ácido p-toluenossulfônico (TsOH) ou o ácido trifluoroacético (TFA) ou uma solução de um ácido, tal como HCl em dioxano. A reação é conduzida tipicamente em um solvente polar, tal como, por exemplo, éter de dietila, ou misturas de solventes, e é deixada agitando por um período de tempo apropriado, tal como entre cerca de 4 horas e cerca de 24 horas, em uma temperatura apropriada, tal como, por exemplo, a temperatura ambiente. Em alguns casos, desproteger 5 com TFA pode levar à formação de um subproduto (presente em cerca

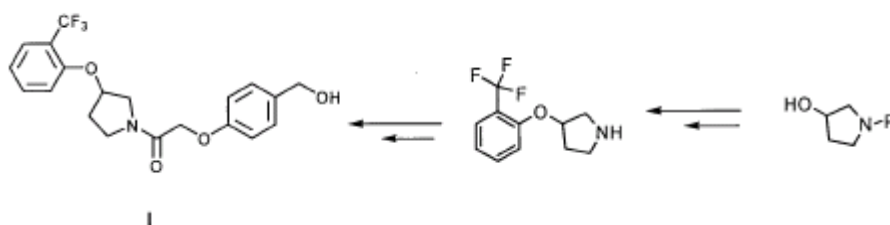
de 15%) no qual P representa trifluorometil-carbonila. O tratamento da impureza com carbonato de lítio em solução aquosa de acetato de etila produz a fenóxi-pirrolidina 4.

[00039] Na reação 2, a fenóxi-pirrolidina N- protegida 5 pode ser preparada por intermédio de substituição nucleofílica, de acordo com procedimentos conhecidos nessas técnicas. Tipicamente, a reação de substituição é efetuada combinando o mesilato 7 e trifluorometil-fenol 6 junto com um excesso de uma base, tal como hidreto de sódio, terc-butóxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, etc., em um solvente aprótico, tal como tetra-hidrofurano, *N,N*-dimetil-formamida, etc., sob uma atmosfera inerte (tipicamente, nitrogênio) em uma temperatura apropriada, tal como cerca de 65°C. A reação é deixada agitando por um período de tempo apropriado, tal como entre cerca de 4 horas e cerca de 24 horas. O trifluorometil-fenol 6 é conhecido nessas técnicas e pode ser adquirido de fornecedores comerciais.

[00040] Na reação 3, o mesilato 7 pode ser preparado a partir da hidróxi-pirrolidina N-protegida 8 correspondente, de acordo com procedimentos usuais, tal como usando cloreto de mesila (cloreto de metanossulfonila) na presença de uma base, tal como trietil- amina. A pirrolidina N-protegida 8, em que P representa o grupo protetor de nitrogênio, terc-butóxi-carbonila (BOC), é conhecida nessas técnicas e pode ser adquirida de fornecedores comerciais. Alternativamente, a pirrolidina N-protegida 8 pode ser preparada a partir de 3-hidroxi-pirrolidina, usando procedimentos usuais conhecidos nessas técnicas.

[00041] As sequências de reações descritas acima podem ser realizadas também usando uma pirrolidina racêmica N-protegida como matéria-prima, como ilustrado no esquema IV.

Esquema IV



[00042] A matéria-prima racêmica correspondente à pirrolidina N-protegida 8, em que P representa um grupo protetor de nitrogênio tal como BOC; também pode ser adquirida de fornecedores comerciais conhecidos.

[00043] Os produtos intermediários descritos acima podem ser recuperados por extração, evaporação, ou outras técnicas conhecidas nessa área. Os materiais brutos podem ser então opcionalmente purificados por cromatografia, HPLC, recristalização trituração, destilação, ou outras técnicas conhecidas nessa área.

[00044] Os versados nessas técnicas poderiam avaliar que alguns dos métodos úteis para a preparação de tais compostos, como discutido acima, podem requerer proteção de uma funcionalidade específica, por exemplo, para impedir a interferência por esta funcionalidade em reações em outros sítios dentro da molécula ou para conservar a integridade desta funcionalidade. A necessidade e o tipo de tal proteção são determinados facilmente pelos versados nessas técnicas, e variará dependendo, por exemplo, da natureza da funcionalidade e das condições do método de preparação selecionado. Os métodos para introduzir e remover grupos protetores são bem-conhecidos pelos versados nessas técnicas e estão descritos em Greene e Wutz, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, (3ª edição, John Wiley & Sons, 1999).

[00045] Similarmente, os versados na técnica poderiam avaliar que os procedimentos usuais referidos nos esquemas I a IV acima são aqueles que podem ser encontrados em livros de referência usuais tais como, por exemplo, as séries intituladas, *"Compendium of Organic Synthetic Methods"* (Wiley-Interscience), e *"Comprehensive Organic Transformations"* de Richard Larock. Reagentes, matérias-primas, bem como métodos alternativos para otimizar ou adaptar os procedimentos aqui descritos também poderiam ser facilmente determinados pelos

versados na técnica.

Usos Médicos e Cosméticos

[00046] O composto da fórmula I demonstrou ser um inibidor de esteroil CoA dessaturase e pode ser útil no tratamento e mitigação de condições dermatológicas e cosméticas associadas à produção e secreção excessiva de sebo. Mais especificamente, o composto da fórmula I pode ser usado para tratar, mitigar, e prevenir condições dermatológicas e cosméticas tais como acne, pele oleosa, cabelo oleoso, pele com aparência lustrosa ou gordurosa, e dermatite seborreica. Na qualidade de um regulador enzimático importante de lipogênese, acredita-se que o embaraço da atividade de SCD1 desempenha um papel em uma ampla série de doenças, tais como obesidade, aterosclerose, câncer, e diabetes. Por exemplo, a deleção assestada do gene de SCD1 em camundongos ilustrou a importância de SCD1 para a homeostasia de lipídeos e regulação do peso corporal (Ntambi, J.M. e Miyazaki, M., *Curr. Opin. Lipidol.* 14:255-261 (2003); e Dobryzn A., Ntambi, J.M., *Obes. Rev.*, 6:156-174 (2005)). Outros estudos sobre camundongos com deleção do gene (*knockout*) de SCD1 correlacionaram deficiências em SCD1 com maior gasto de energia, adiposidade corporal reduzida, maior sensibilidade à insulina e resistência à obesidade induzida por dieta (Dobrzyn, A., Ntambi, J.M., *Trends Cardiovasc. Med.*, 14:77-81 (2004)). Outros estudos demonstraram uma correlação positiva entre a atividade de SCD1 e triglicerídeos plasmáticos em humanos com hipertrigliceridemia (Attie, A.D. et al. *J. Lipid Res.*, 43), contribui para o fracionamento anormal de ácidos graxos no músculo esquelético de pessoas gravemente obesas (Hulver, M.W. et al., *Cell Metab.*, 2:251-261 (2005)).

[00047] A ligação entre a inibição de SCD1 e produção reduzida de sebo também foi demonstrada em estudos que envolveram camundongos *knockout* para SCD1 e camundongos carecedores de SCD1

funcional como resultado de uma mutação espontânea (*camundongos asebía*). O camundongo asebía caracteriza-se por ter glândulas sebáceas rudimentares, descamação de epiderme e pelo fino (Zheng, Y. et al, *Nature Genetics*, 23:268-270 (1999)). Além das características do camundongo *asebía*, os camundongos *knockout* em SCD1 apresentaram também atrofia de sebócitos, perda ou redução da produção de sebo e olhos secos (Miyazaki, M. et al *Journal of Nutrition*, 131(9):2260-2268 (2001)). O mais importante é que se notou que os camundongos knockout eram deficientes em triglicerídeos e ésteres de colesterol, dois componentes importantes do sebo, e que estas deficiências não foram corrigidas alimentando os camundongos com dietas ricas em oleato e/ou palmitoleato. Em seres humanos, os níveis aumentados da produção e secreção de sebos promovem o crescimento de *Propionibacterium acnes*, o que, por sua vez, contribui para inflamação, proliferação de ceratinócitos e formação de lesões que caracterizam a acne (Sidiropoulos M., *University of Toronto Medical Journal*, 83(2):93-95 (2006)). Portanto, inibir a atividade de SCD1 de modo a diminuir ou suprimir a síntese de sebo na glândula sebácea deve ter os efeitos terapêuticos desejados em indivíduos afligidos com condições associadas à produção excessiva de sebo, tais como acne, pele oleosa, cabelo oleoso, pele com aparência lustrosa ou gordurosa, e dermatite seborreica.

Formulações

[00048] O composto da presente invenção é intencionado para uso farmacêutico, dermatológico e cosmético, e pode ser formulado como uma composição farmacêutica e administrado a um mamífero, tal como um paciente humano, em uma série de formas adaptadas para uma via de administração escolhida, isto é, oral, tópica ou subcutânea. Deve-se entender que a invenção não é limitada pela via de administração escolhida. O composto pode ser administrado isoladamente ou

em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos.

[00049] Caso desejado, o composto pode ser administrado diretamente sem quaisquer excipientes. Entretanto, em uma modalidade típica, o composto da invenção deve ser administrado como uma formulação em associação a um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. O termo "excipiente", como aqui utilizado, refere-se a qualquer ingrediente em uma formulação que não o composto da invenção, tais como veículos, carreadores, diluentes, conservantes, e similares. Como aqui utilizado, o termo excipiente é utilizado de forma intercambiável com os termos "veículo" e "carreador". A escolha do(s) excipiente(s) dependerá grandemente de fatores tais como o modo específico de administração, o efeito do(s) excipiente(s) sobre a solubilidade e estabilidade, e a natureza da forma de dosagem. Como aqui utilizados, os termos "formulação" e "composição" são utilizados de forma intercambiável. De acordo com algumas modalidades, o composto deve ser formulado com um excipiente dermatológico ou cosmético. Neste pedido de patente, os termos "excipiente dermatológico" e "excipiente cosmético" são utilizados de forma intercambiável e referem-se geralmente a ingredientes ou formulações apropriadas para administração diretamente sobre a pele ou cabelo.

[00050] Em uma modalidade típica, o composto é administrado por via tópica. A administração tópica é especialmente apropriada para o tratamento de acne, excesso de sebo, pelo ou cabelo oleoso, e pele com aparência lustrosa ou gordurosa. Como aqui utilizado, o termo "tópico" refere-se à aplicação dos compostos (e carreador opcional) diretamente à pele e/ou cabelo. A composição tópica de acordo com a presente invenção pode estar na forma de soluções, loções, unguentos, cremes, pomadas, lipossomas, sprays, géis, espumas, aplicadores com roletes, ou qualquer outra formulação usada rotineiramente em dermatologia.

[00051] Em outra modalidade típica, o composto é administrado por via oral. Para administração oral, o composto pode ser formulado em preparações sólidas ou líquidas tais como cápsulas, pílulas, comprimidos, pastilhas, pastas, pós, suspensões, ou emulsões. As formas sólidas de dosagem unitária podem ser cápsulas do tipo gelatina comum, contendo, por exemplo, surfactantes, lubrificantes e cargas inertes tais como lactose, sacarose, e amido de milho, ou elas podem ser preparações com liberação prolongada.

[00052] Em algumas modalidades, o composto da fórmula I é prensado para dar comprimidos com bases de comprimidos convencionais, tais como lactose, sacarose, e amido de milho em combinação com aglutinantes, tais como acácia, amido de milho, ou gelatina, agentes desintegradores tais como amido de batata ou ácido algínico, e um lubrificante tal como ácido esteárico ou estearato de magnésio. As preparações líquidas são preparadas dissolvendo o ingrediente ativo em um solvente aquoso ou não-aquoso farmacêuticamente aceitável, podendo conter também agentes auxiliares de suspensão, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, e agentes conservantes conhecidos nessas técnicas.

[00053] Em outra modalidade, o composto é administrado por via parenteral. Para administração parenteral, o composto pode ser administrado como uma solução ou uma suspensão. Os exemplos de carreadores apropriados são água, solução salina, soluções de dextrose, soluções de frutose, etanol, ou óleos animais, vegetais ou de origem sintética. O carreador farmacêutico pode conter também conservantes, tampões, etc., conhecidos nessas técnicas. Quando o composto está sendo administrado por via intratecal, ele também pode ser dissolvido no líquido cefalorraquiano, como é de conhecimento nessas técnicas.

[00054] Em outras modalidades, as composições da invenção podem compreender também formulações sólidas ou semissólidas que

são apropriadas para uso como sabonetes, géis ou barras de limpeza. Estas composições são preparadas de acordo com métodos usuais e podem conter opcionalmente excipientes adicionais, tais como hidratantes, colorantes, fragrâncias e similares.

[00055] O composto pode ser formulado também para aplicação no cabelo na forma de soluções aquosas, alcoólicas ou aquo-alcoólicas, ou na forma de cremes, géis, emulsões ou musses, ou alternativamente, na forma de composições de aerossóis que compreendem também um propelente sob pressão. A composição de acordo com a invenção pode ser também uma composição para tratar o cabelo, e particularmente, um xampu, loção fixadora do cabelo, uma loção de tratamento, um creme para pentear, uma composição de tingimento, uma loção ou gel para impedir queda de cabelo, etc. As quantidades dos excipientes nas várias composições de acordo com a invenção são aquelas usadas convencionalmente nos campos considerados.

[00056] As composições farmacêuticas apropriadas para a distribuição de compostos da presente invenção e os métodos para sua preparação devem ficar evidentes para os versados nessas técnicas. Tais composições e métodos para sua preparação podem ser encontrados, por exemplo, em "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 19ª Edição (Mack Publishing Company, 1995).

Dosagem

[00057] A dose e os esquemas de dosagem do composto da invenção podem ser ajustados para proporcionar a resposta ideal desejada de acordo com métodos e práticas bem-conhecidas nas técnicas terapêuticas. Por exemplo, uma única dose maciça pode ser administrada, ou várias doses divididas podem ser administradas no decorrer do tempo. A dose pode ser também reduzida ou aumentada proporcionalmente conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica. O esquema de dosagem apropriado, a quantidade de cada dose ad-

ministrada e/ou os intervalos entre doses dependerão de inúmeros fatores, incluindo: o composto, o tipo de composição farmacêutica, as características do indivíduo que necessita de tratamento e a gravidade da condição que está sendo tratada.

[00058] A dose do composto irá variar, mas como uma orientação genérica para administração dermatológica, o composto deve estar presente em uma formulação dermatologicamente aceitável em uma quantidade entre cerca de 0,01 e 50% em peso, e mais tipicamente, entre cerca de 0,1 e 10% em peso. Em algumas modalidades, a formulação pode ser aplicada à área afetada 1 a 4 vezes ao dia. Uma "formulação dermatologicamente aceitável" é uma que pode ser aplicada à pele ou cabelo e permitirá que o fármaco se difunda até o local de ação.

[00059] A dose do composto irá variar, mas como uma orientação genérica para dosagem oral, o composto deve estar presente em uma formulação apropriada para administração oral em uma quantidade entre cerca de 0,1 mg e cerca de 1,0 grama. Em algumas modalidades, o composto deve ser administrado por via oral uma vez ao dia. Em outras modalidades, o composto deve ser administrado por via oral mais do que uma vez ao dia. Como aqui utilizada, a expressão "administração oral" significa tomada pela boca.

[00060] Os versados na técnica devem também determinar facilmente a dose máxima tolerável, a quantidade terapeuticamente eficaz que proporciona um benefício terapêutico detectável para um paciente, e os requisitos temporais para administrar cada agente a fim de proporcionar um benefício terapêutico detectável para o paciente. Consequentemente, embora certos esquemas de dose e administração estejam aqui exemplificados, estes exemplos de forma alguma limitam o esquema de dose e administração que pode ser fornecido para um paciente ao praticar a presente invenção. A determinação das dosa-

gens ótimas para um paciente específico é bem conhecida pelos versados na técnica.

[00061] Certos exemplos não limitativos de veículos farmacêuticamente aceitáveis apropriados para administração tópica incluem propilenoglicol:transcutanol:etanol (20:20:60, v/v/v) e propilenoglicol:etanol (30:70, v/v). Em algumas modalidades, o composto da fórmula I pode estar presente em concentrações entre cerca de 1,5% e cerca de 2,0% (p/v).

Coadministração

[00062] Em outras modalidades da invenção, o composto é coadministrado com outros agentes para intensificar ou complementar o efeito terapêutico desejado ou para minimizar efeitos colaterais possíveis. Os exemplos não limitativos dessas modalidades estão descritos abaixo.

[00063] Os inibidores de acil CoA colesterol acil transferase (ACAT) foram inicialmente avaliados quanto ao tratamento de colesterol sérico elevado. Subsequentemente, descobriu-se que estes compostos diminuem a produção de sebo (patente nº US 6.133.326). Qualquer um desses inibidores de ACAT pode ser coadministrado com o composto da fórmula I para diminuir a produção de sebo, mitigar pele oleosa, etc.

[00064] Antibióticos, tais como tetraciclina e clindamicina, foram usados para mitigar acne. O antibiótico erradica o microorganismo, *Propionbacterium acnes*, levando a uma redução na acne do paciente. O composto da fórmula I pode ser coadministrado com qualquer antibiótico apropriado para o tratamento de acne.

[00065] Certos retinoides são usados para tratar acne, mas não reduzem eficazmente a produção de sebo. Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é coadministrado com um retinoide para diminuir a produção de sebo e para tratar acne ou seborreia. Os retinoides exemplificativos apropriados para coadministração incluem,

porém sem limitações, etretinato, tretinoína, e aliretinoína.

[00066] Estrogênio e progesterona demonstraram diminuir a produção de sebo. Estes compostos, ou qualquer agonista sintético desses compostos, pode ser coadministrado com o composto da fórmula I para diminuir a produção de sebo.

[00067] Como utilizados neste pedido de patente, os termos "coadministrado" ou "coadministração" referem-se a um esquema de dosagem no qual o composto da fórmula I é administrado com um segundo agente terapêutico, que tem tipicamente um mecanismo de ação diferente, para promover um resultado desejado. Deve-se entender que a "coadministração" não está limitada pela via ou vias de administração e pode se referir à dosagem simultânea, dosagem em horas diferentes durante um único dia, ou mesmo dosagem em dias diferentes. Os compostos podem ser administrados separadamente ou podem ser combinados em uma única formulação (isto é, combinação fixa).

[00068] Em outra modalidade, as formulações medicinais e cosméticas que contêm o composto e quaisquer agentes terapêuticos adicionais devem ser tipicamente embaladas para distribuição a varejo (isto é, um artigo fabricado ou um kit). Tais artigos devem ser rotulados e embalados de modo a instruir o paciente como usar o produto. Tais instruções devem incluir a condição a ser tratada, duração do tratamento, esquema de dosagem, etc..

[00069] O composto da fórmula I pode ser também misturado com qualquer carreador inerte e utilizado em ensaios de laboratoriais para determinar a concentração dos compostos dentro do soro, urina, etc., do paciente, como é do conhecimento na técnica. O composto pode ser usado também como uma ferramenta de pesquisa.

[00070] Embora a invenção tenha sido descrita em relação a suas modalidades específicas, deve-se entender que ela pode sofrer modificações adicionais e este pedido de patente pretende cobrir quaisquer

variações, usos, ou adaptações da invenção que seguem geralmente os princípios da invenção e incluem esses afastamentos do presente relatório descritivo, conforme venham ao encontro da prática conhecida ou costumeira nas técnicas às quais a invenção pertence. Os exemplos e dados biológicos que se seguem estão sendo apresentados para ilustrar ainda mais a invenção. Esta apresentação não deve ser de forma alguma interpretada como limitativa da invenção.

[00071] Na discussão abaixo, as seguintes abreviaturas foram utilizadas: THF (tetra-hidrofurano), DMF (N,N-dimetil-formamida), BOC (terc-butóxi-carbonila), DEPC (dietilcianofosfato), TEA (triethylamina), HOBT (1-hidroxi-benzotriazol), EDAC (1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida), e EtOH (etanol),

EXEMPLOS

Exemplo 1A

(S)-2-(4-(hidroximetil)-fenóxi)-1-(3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)-etanona

[00072] Etapa 1: uma mistura de *R*-1-BOC-3-hidroxi-pirrolidina (1,0 g, 5,34 mmols) e trietilamina (0,89 mL, 6,41 mmols) em THF (20 mL) foi resfriada em um banho de gelo. A esta mistura adicionou-se cloreto de metanossulfonila (0,46 mL, 5,87 mmols). A reação foi então aquecida até a temperatura ambiente e deixada agitando por 4 horas. A reação foi interrompida rapidamente com a adição de água, e extraída com acetato de etila (2x). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução saturada de NaCl, secados com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados para produzir 1,42 g de um óleo límpido que foi usado sem purificação adicional.

¹H RMN δ (ppm) (CDCl₃) 1.48 (9 H, s), 2,05 a 2,30 (2 H, m), 3,05 (3 H, s), 3,40 a 3,75 (4 H, m), 5,27 (1 H, br).

[00073] Etapa 2: o produto da etapa 1 foi combinado com 2-(trifluorometil)-fenol (868 mg, 5,35 mmols) e carbonato de cézio (2,620

g, 8,03 mmols) em DMF (15 mL). A mistura resultante foi aquecida até 65°C e deixada agitando durante a noite inteira. Água foi adicionada e a reação foi extraída com acetato de etila (2X). Os extratos orgânicos foram combinados, secados com MgSO_4 , filtrados e concentrados, para produzir 1,77 g de um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional.

^1H RMN δ (ppm) (CDCl_3) 1,50 (9 H, s), 2,02 a 2,30 (2 H, m), 3,40 a 3,70 (4 H, m), 5,01 (1 H, br.), 6,90 a 7,10 (2 H, m), 7,40 a 7,70 (2 H, m).

MS ($M+1-100$) = 232

[00074] Etapa 3: o produto da etapa 2 (1,77 g, 5,15 mmols) foi dissolvido em éter de dietila (20 mL). A esta solução adicionou-se uma solução HCl a 4 M em dioxano (5,0 mL) e a mistura reativa foi deixada agitando de um dia para o outro. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com etóxi-etano, para produzir 0,86 g de um sólido branco que foi usado sem purificação adicional.

^1H RMN δ (ppm) (CDCl_3) 2,30 a 2,42 (2 H, br.), 3,40 a 4,20 (4 H, m), 5,18 (1H, br.), 6,90 a 7,10 (2 H, m), 7,40 a 7,60 (2 H, m).

MS ($M+1$) = 232

[00075] Etapa 4: o produto da etapa 3 (2,00 g, 8,65 mmols) foi combinado com ácido 2-(4-formil-fenóxi)-acético (1,42 g, 7,86 mmols) e trietilamina (2,85 mL, 20,4 mmols) em diclorometano (40 mL). A esta mistura adicionou-se DEPC (1,55 mL, 10,2 mmols) sob a forma de gotas durante cinco minutos. A mistura reativa foi então deixada agitando por dezoito horas à temperatura ambiente. A reação foi concentrada até 50% do volume e purificada por intermédio de cromatografia líquida de média pressão, usando um gradiente de eluição de 5% a 100% de acetato de etila/hexanos para produzir 1,83 g de um óleo incolor.

^1H RMN δ (ppm) (CDCl_3) 2,41 a 2,08 (2 H, m), 3,69=3,94 (4 H, m), 4,61-4,66 (2 H, m), 5,06 (1 H, m), 6,89 a 7,58 (m, 7H), 9,90 (1 H, s).

MS (M+1) = 394

[00076] Etapa 5: o produto da etapa 4 (1,83 g, 4,65 mmols) foi dissolvido em metanol (25 mL). A esta solução adicionou-se boridreto de sódio (968 mg, 2,56 mmols). A mistura resultante foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente, após o que foram adicionados 5,0 mL de NaOH a 2 N e a reação foi agitada por mais 1 hora. A reação foi então diluída com 100 mL de acetato de etila, e 20 mL de solução saturada de NaCl, e foi agitada por 5 minutos. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila (2X, 30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O material bruto assim obtido foi purificado por intermédio de cromatografia líquida de média pressão para produzir uma goma amarelo-pálida que foi dissolvida em 10 mL de diclorometano e triturada com heptano, para produzir o composto do título como um sólido branco. Este sólido foi coletado por filtração e seco a 50°C por 18 horas.

^1H RMN δ (ppm) (CDCl_3) 1,64 (1 H, s), 2,41 a 2,08 (2 H, m), 3,69 a 3,94 (4 H, m), 4,61 a 4,66 (4H, m), 5,06 (1 H, m), 6,89 a 7,58 (m, 7H).

MS (M+1)= 396

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = 122,3$ (c 5,3, MeOH)

HPLC Quiral: tempo de retenção: 12,62 min (condição: coluna-Chiralcel OJ, nº 0500CE-KJ010, 4.6 x 250 mm, solvente: EtOH/Heptano 25/75, vazão: 0,9 mL/min).

Exemplo 1B

[00077] Este exemplo ilustra uma preparação alternativa do composto da invenção.

[00078] Etapa 1: (S)-3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidina (200 g, 0,579 mol), contendo cerca de 15% de (S)-2,2,2-trifluor-1-(3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)-etanona, foi combinada com

Li_2CO_3 (85,61 g, 1,16 mol) em acetato de etila (500 mL) e água (100 mL). A mistura reativa resultante foi agitada por 2 horas e depois fracionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água (2X), e usada na próxima etapa sem concentrar ou isolar o produto.

[00079] Etapa 2: a camada orgânica do produto da etapa 1 foi tratada com ácido (4-formil-fenóxi)-acético (95,0 g, 0,527 mol) na presença de HOBT (71,17 g, 0,527 mol) e EDAC (131,24 g, 0,685 mol). À lama resultante adicionou-se TEA (100 mL, 0,717 mol) e água (50 mL), após o que a reação sofreu exotermia até 37°C. A mistura foi então agitada à temperatura ambiente por 3 horas, após que a reação foi fracionada com água. A camada orgânica foi então lavada da seguinte maneira: água (1X), solução aquosa HCl a 1,0 M (1X), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (1X), solução aquosa HCl a 1,0 M (1X), e solução aquosa saturada de NaHCO_3 (1X). Sílica-gel (150 g) foi então adicionada às frações orgânicas e a mistura foi agitada por 5-10 minutos antes de filtrar. As frações orgânicas foram então usadas na próxima etapa de reação sem concentrar ou isolar o produto.

[00080] Etapa 3: a solução em acetato de etila do produto da etapa 2 foi adicionada a uma bateadeira SS Parr com um volume operacional de 1,600 mL. A este material adicionou-se níquel (100 g) que foi lavado com metanol e THF para remover água antes da adição. A mistura reativa resultante foi purgada com nitrogênio (3X) e depois purgada com hidrogênio (5X) e depois pressurizada até 0,345 MPa (50 psi) com gás hidrogênio. A mistura foi batida à temperatura ambiente sob 0,345 MPa (50 psi) tomando cuidado para não deixar a temperatura da reação exceder 45°C. A reação foi monitorada quanto à captação de hidrogênio, pressurizando novamente o vaso da reação conforme necessário. Depois que a captação de H_2 parou, a reação foi filtrada para remover o níquel. O níquel foi então lavado com THF para dissolver

que produto que tenha precipitado. As frações orgânicas foram combinadas e filtradas através de um leito de Celite antes de concentrar até aproximadamente 400 mL. A este material adicionou-se heptanos (aproximadamente 650 mL) e a mistura foi agitada até o produto precipitar. Os sólidos foram então coletados por intermédio de filtração e lavados com acetato de etila, para produzir o produto bruto (171 g). O material assim obtido foi então combinado com 800 mL de acetato de etila e aquecido até 80°C até dissolver todos sólidos. A solução é então agitada à temperatura ambiente até cristalizar o produto. Quando a solução atinge cerca de 30°C, os sólidos são filtrados e lavados com acetato de etila e secados sob vácuo a 50°C por 16 horas, para produzir (S)-2-(4-(hidroximetil)-fenóxi)-1-(3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)-etanona.

Exemplo 1C

[00081] Este exemplo ilustra a preparação do enantiômero oposto do composto da invenção, a saber, (*R*)-2-(4-(hidroximetil)-fenóxi)-1-(3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)-etanona.

[00082] Uma mistura do produto da etapa 3 (700 mg, 2,62 mmols) no exemplo 1A, ácido 2-(4-hidroximetil)-fenóxi)-acético (855 mg, 4,7 mmols), HOBt (376 mg, 2,78 mmols), EDAC.HCl (621 mg, 3,24 mmols), e 4-metil-morfolina (3 g, 30 mmols) em cloreto de metileno (20 mL) foi agitada por 18 horas a 23°C. A mistura reativa foi diluída com metileno (20 mL) e lavada com água (30 mL) bem como solução de ácido cítrico a 5% (30 mL). A camada orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada, e concentrada. Uma recristalização adicional em acetato de etila/heptano produziu o produto desejado (exemplo 1 C, 645 mg, 76,1% de rendimento).

¹H RMN δ (ppm) (CDCl₃) 1,58 (1 H, s) 2,43 a 2,08 (2 H, m), 3,6 a 3,94 (4 H, m), 4,61 a 4,66 (4H, m), 5,06 (1 H, m), 6,89 a 7,58 (m, 7H).

MS (M+1)= 396

HPLC Quiral: tempo de retenção: 15,17 min (condições: coluna Chiralcel OJ, nº 0500CE-KJ010, 4,6 x 250 mm, solvente: EtOH/Heptano 25/75, vazão: 0,9 mL/min).

Teste Farmacológico

Ensaio Microssômico no Rato

[00083] O ensaio microssômico no rato que se segue foi usado para demonstrar a atividade inibitória do composto da fórmula I contra esteroil CoA dessaturase (SCD1). Como 30 descrito abaixo, o ensaio mede a conversão de esteroil CoA marcado em oleoil CoA usando LC/MS/MS.

[00084] Para aumentar a atividade de SCD1 em microssomas hepáticos do rato, ratos Sprague-Dawley ficaram sob jejum por 40 horas. Depois do jejum a dieta é substituída por ração deficiente em ácidos graxos livres *ad libitum* por 48 horas. Os ratos são então sacrificados usando asfixia com CO₂ e seus fígados são removidos. Os fígados são pesados, picados e colocados em tampão de homogeneização (KCl a 0,15 M, sacarose a 0,25mM, Tris-HCl a 50 mM, pH 7,5, EDTA a 5 mM, GSH a 1,5 mM) sobre gelo. Os microssomas são isolados por homogeneização com um Polytron e várias etapas de centrifugação. Depois da centrifugação final, o pélete resultante é recolocado em suspensão em tampão de homogeneização e a concentração de proteínas é determinada. As alíquotas são estocadas a -80 °C até o uso.

[00085] Os microssomas do fígado do rato são deixados reagir com esteroil-coenzima A marcada com D3 na presença do composto da fórmula I para testar a capacidade de o composto inibir a conversão de esteroil-coenzima A em oleoil-coenzima A. A reação é terminada usando acetonitrila. Os ácidos graxos livres são extraídos por saponificação das amostras com KOH a 2 M a 70°C. As amostras são então acidificadas com ácido fórmico, e finalmente extraídas com clorofórmio. A camada orgânica é transferida e evaporada sob gás nitrogênio.

As amostras são reconstituídas em metanol:água 9:1, com 2 ug/mL de ácido heptadecanoico adicionado como um padrão interno, e analisadas por LC/MS/MS. A capacidade de inibir a conversão estearoil CoA em oleoil CoA é expressa como uma IC₅₀.

[00086] Usando o ensaio descrito acima, o composto da fórmula I inibiu a atividade de SCD1 com uma CI₅₀ 5,8 nM na presença de substrato 40 µM (2 x K_m). Este valor é a média de múltiplos testes (N = 3).

Ensaio de Adipócitos Humanos

[00087] Acredita-se que o papel de SCD1 seja similar em adipócitos e sebócitos. A capacidade do composto de inibir a enzima SCD1 em células humanas intactas foi determinada usando o ensaio Human AdipoRed descrito abaixo. As células foram recebidas como pré-adipócitos e depois diferenciadas por 5 dias em um formato de 384 poços. O composto é adicionado em várias concentrações por 6 dias. A produção de triglicerídeos foi então avaliada por um corante singular que se liga especificamente a triglicerídeos secretados. A capacidade de inibir a produção de triglicerídeos é expressa como uma CI₅₀.

Procedimento Experimental para o Ensaio de Adipócitos Humanos

[00088] Pré-adipócitos subcutâneos crioconservados (Nº do catálogo: PT-5001; Fornecedor: Cambrex Bio Science) foram descongelados brevemente a 37 °C e centrifugados a 1.000 rpm por 5 minutos. Os pré-adipócitos são recolocados em suspensão em 30 mL de meio de Crescimento (GM, Nº do Catálogo: PT-8202; Cambrex Bio Science) e são diluídos até uma concentração final de 75.000 células/mL. 40 µL das células são então plaqueados dentro de poços de uma placa de ensaio BD Falcon de poliestireno com 384 poços na densidade de 3.000 células (40 µL) por poço.

[00089] Depois de 3 dias, as células são induzidas para entrar em diferenciação adicionando 40 µL de Meio de Diferenciação 2X (DM, Nº do Catálogo: PT-9502; Cambrex Bio Science) dentro de cada poço.

[00090] Depois da diferenciação por 5 dias, as células foram tratadas com 2 µL do composto da placa de composto com 96 poços em duplicata por Biomek FX. Depois de 6 dias do tratamento com o composto, as placas com 384 poços, contendo os adipócitos diferenciados, são lavadas duas vezes com DPBS e coradas com 1,5 µL do reagente AdipoRed (Nº do Catálogo: PT-7009; Cambrex Bio Science) por 15 minutos à temperatura ambiente. A acumulação de triglicerídeos intracelulares é então quantificada medindo a fluorescência a 572 nm em uma leitora de microplacas SpectraMax M5.

[00091] Usando o ensaio descrito acima, determinou-se que o composto da invenção tem uma CI_{50} 6,8 nM. Este valor é a média de múltiplos testes (N = 6).

Modelo do Ouvido do Hamster

[00092] O modelo do ouvido do hamster é um modelo animal validado para testar se os compostos são capazes de modular a função das glândulas sebáceas e a secreção de sebo (Luderschmidt et al., *Arch. Derm. Res.* 258:185-191 (1977)). Este modelo usa porquinhos-da-índia sírios machos, cujos ouvidos contêm glândulas sebáceas. O composto da invenção foi triado neste modelo de acordo com o procedimento delineado abaixo. Nestes estudos, os hamsters recebem dose tópica duas vezes ao dia (b.i.d.) por 2 semanas, 5 dias por semana (segunda-feira até sexta-feira). Cada dose consistiu em 25 µL de controle com veículo ou artigo do teste formulado que foi aplicada uniformemente sobre ~3 cm² das superfícies ventrais dos ouvidos direito e esquerdo. No sacrifício, foram retiradas punções do ouvido para análise de lipídeos, histologia e concentrações cutâneas do composto de teste.

Modelo Animal para Inibição da Produção de Sebo

[00093] *Hamsters* sírios machos com idade de 9 a 10 semanas foram introduzidos no ambiente do laboratório e aclimatados por 2 se-

manas antes do uso no estudo. Cada grupo consistiu em 5 animais e correram em paralelo com veículo e controles positivos. Antes da administração, uma quantidade suficiente de cada composto foi dissolvida em 1 mL de um solvente que consistia em etanol, Transcutanol, e propilenoglicol (60/20/20 v/v/v) para atingir uma concentração final de 3,0% em p/v.

[00094] Os animais receberam dose tópica duas vezes ao dia, cinco dias por semana, por 2 semanas. Cada dose consistia em 25 µL de controle com veículo ou fármaco. A dose foi aplicada sobre as superfícies ventrais dos ouvidos direitos e esquerdos. Todos animais foram sacrificados aproximadamente 18 a 24 horas depois da dose final. Os ouvidos direitos foram coletados de cada animal e usados para análise de sebo.

[00095] Os ouvidos foram preparados para análise por HPLC da maneira que se segue. Uma punção de biópsia distal de 8 mm foi retirada, logo acima da marca anatômica "V" no ouvido para normalizar a área da amostra. A punção foi rompida. A superfície da biópsia ventral (a área em que a dose tópica foi aplicada diretamente às glândulas sebáceas) foi retida para teste e a superfície dorsal da punção de biópsia foi descartada.

[00096] As amostras de tecido foram sopradas com gás N₂ e estocadas a -80 °C sob nitrogênio até análise por HPLC. Além das amostras dos ouvidos, uma alíquota de cada fármaco e veículo (pelo menos 250 µL) também foi estocada a -80°C para inclusão na análise por HPLC.

[00097] A análise por HPLC foi conduzida em um extrato da amostra de tecido. As amostras de tecido foram colocadas em contato com 3 mL de solvente (uma mistura 4:1 de 2,2,4-trimetil-pentano e álcool isopropílico). A mistura foi vascolejada por 15 minutos e estocada durante a noite inteira à temperatura ambiente, protegida da luz. Na ma-

nhã seguinte, 1 mililitro de água foi adicionado à amostra e a amostra foi vascolejada por 15 minutos. A amostra foi então centrifugada a aproximadamente 1.500 rpm por 15 minutos. Dois mililitros da fase orgânica (camada do topo) foram transferidos para um frasco de vidro, secados a 37°C, sob nitrogênio, por aproximadamente 1 hora, e depois liofilizados por aproximadamente 48 horas. As amostras foram então removidas do liofilizador e cada frasco foi reconstituído com 600 µL de solvente (trimetil-pentano/tetra-hidrofurano 99:1). As amostras foram então tampadas novamente e turbilhoadas por 5 minutos.

[00098] 200 µL de cada amostra foram então transferidos para um frasco de HPLC de 200 µL pré-marcado com 200 µL de enxertos de vidro. Os frascos de HPLC foram colocados na bandeja do autoamostrador para a unidade de HPLC da série Agilent 1100. O sistema de HPLC Agilent 1100 consistia em um autoamostrador com termostato, uma bomba quaternária, um aquecedor de coluna, e um módulo da interface A/D. Todos componentes foram controlados pelo *software* Agilent ChemStation. A coluna analítica Waters Spherisorb S3W de 4,6 x 100 mm foi mantida a 30 °C pela unidade aquecedora de coluna Agilent. O autoamostrador de HPLC foi programado para manter a temperatura da amostra a 20°C durante a corrida inteira.

[00099] 10 µL de cada amostra foram injetados em triplicata para dentro da coluna. Dois solventes foram usados para o gradiente de solventes. O solvente A era uma mistura de trimetil-pentano e tetra-hidrofurano (99:1). A solvente B era acetato de etila. O gradiente utilizado está descrito na tabela abaixo:

Tempo (min)	Solvente A (%)	Solvente B (%)	Vazão (mL/min)
0	99	1	2
2	96	4	2
6	60	40	2
7	5	95	2
10	5	95	2
10,1	99	1	2

[000100] O Detector por dispersão de Luz com Evaporação (ELSD) Sedex 75 foi operado a 45°C com um ganho de 5, e a pressão de N₂ foi mantida em 0,31 MPa (3,1 bar). O sinal analógico obtido pelo instrumento foi enviado para o módulo da interface A/D Agilent, em que ele foi convertido em uma saída digital. A conversão baseou-se em um ponto de ajuste de 10.000 mAU/volt e a velocidade dos dados foi ajustada em 10 Hz (0,03 min). A saída digital resultante foi alimentada para dentro do *software* Agilent ChemStation para integração da área do pico. Os resultados são relatados como redução na produção de ésteres de colesterol (CE) e ésteres céreos (WE), quando comparados ao controle de veículo. Um valor negativo reflete um aumento no sebo, enquanto que um valor positivo reflete um decréscimo.

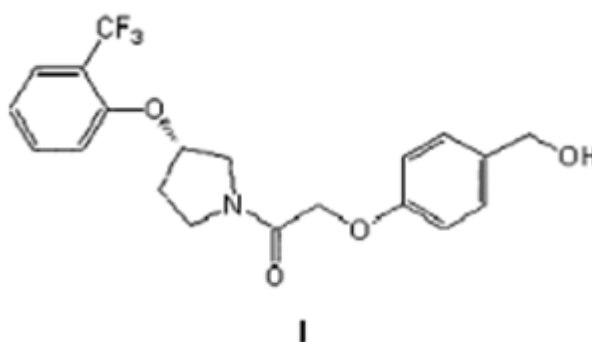
[000101] Usando este ensaio, determinou-se que o tratamento com o composto em teste (dosado a 1,5% em um veículo de propilenoglicol/Transcutanol/etanol 20/20/60, p/v) resultou em uma redução de 62% em éster de colesterol e uma redução de 82% em éster céreo, um mecanismo biomarcador para a produção de sebo no modelo de hamster, e uma redução no tamanho da glândula sebácea. Um experimento de respota à dose foi então realizado para determinar a DE₅₀ do composto. Para este estudo, o composto de teste foi formulado em propilenoglicol:etanol, 30:70, (p/v), resultando em um decréscimo dependente da dose da produção de éster de colesterol e também éster céreo. As mudanças relacionadas à dose no tamanho e número das glândulas sebáceas foram também observadas histologicamente. A DE₅₀ baseada na redução de éster céreo para o composto da fórmula I foi determinada como sendo 0,3% (0,025 mg/cm²) para uma aplicação tópica duas vezes ao dia (b.i.d.) por duas semanas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é 2-(4-hidroximetil)-fenóxi)-1-(3-(2-trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)-etanona.

2. Composto, caracterizado pelo fato de que é (R)-2-(4-(hidroximetil)-fenóxi)-1-(3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)-etanona.

3. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I



ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é para tratar, melhorar, ou prevenir uma condição selecionada dentre acne, pele oleosa, cabelo oleoso, pele lustrosa, pele com aparência gordurosa, cabelo com aparência gordurosa, ou dermatite seborreica.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é para inibir a atividade de estearoil CoA dessaturase.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é para inibir a síntese de sebo.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é para inibir a síntese de ésteres de colesterol e ésteres céreos nas glândulas sebáceas de um mamífero.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento ou prevenção de acne.

9. Uso de um composto, como definido na reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para tratar ou mitigar uma condição associada à produção excessiva de sebo.

10. Uso de um composto como definido na reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para inibir a síntese de sebo.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

o composto (S)-2-(4-(hidroximetil)-fenóxi)-1-(3-(2-(trifluorometil)-fenóxi)-pirrolidin-1-il)- etanona, ou

um sal farmaceuticamente aceitável do dito composto; e
um carreador, veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.