



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

(21) PI 0718310-0 A2



* B R P I 0 7 1 8 3 1 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 17/10/2007
(43) Data da Publicação: 19/11/2013
(RPI 2237)

(51) Int.Cl.:
C07D 233/00
C07D 403/00

(54) Título: METABÓLITOS DE TALAROZOL

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 17/10/2006 US 60/851,989

(73) Titular(es): Stiefel Laboratories, Inc.

(72) Inventor(es): Debra Barrett

(74) Procurador(es): Tavares Propriedade Intelectual
Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT US2007081685 de
17/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/049027 de
24/04/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção
para “**METABÓLITOS DE TALAROZOL**”.

Campo da Invenção

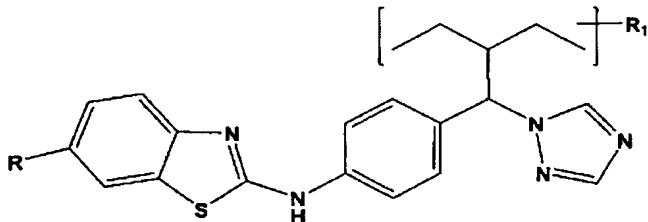
O presente pedido se relaciona a novos 5 metabólitos de talarozol (antigamente chamado de rambazol). Além disso, o presente pedido está relacionado ao uso desses metabólitos para o tratamento de várias doenças associadas à pele, ao cabelo e às unhas.

Antecedentes da Invenção

10 O talarozol ((R)-N-[4-[2-etyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1il)butil]fenil]-2-benzotiazolamina) (anteriormente chamado de rambazol) é um novo agente de bloqueio do metabolismo do ácido retinóico enantiomericamente puro (RAMBA). Em estudos pré-clínicos *in vitro* e em animais, o 15 talarozol tópico demonstrou eficácia potencial no tratamento da psoríase, da acne e de danos causados pela exposição solar. O talarozol oral está sendo desenvolvido para o tratamento da psoríase moderada à grave, e possivelmente da acne. Consulte, por exemplo, a Patente U.S. Nº 6,833,375; 6,486,187 e 6,124,330, 20 cada uma das quais é incorporada por referência em sua totalidade. Em virtude do potencial do talarozol como um potente agente terapêutico, seu metabolismo em espécies de animais selecionadas foi investigado e novos metabólitos de talarozol foram isolados e caracterizados. Os metabólitos selecionados 25 foram avaliados como agentes terapêuticos, especialmente no tratamento de doenças associadas à queratinização.

Sumário da Invenção

Um aspecto da invenção é um novo metabólito isolado de talarozol, conforme representado pela Fórmula I.



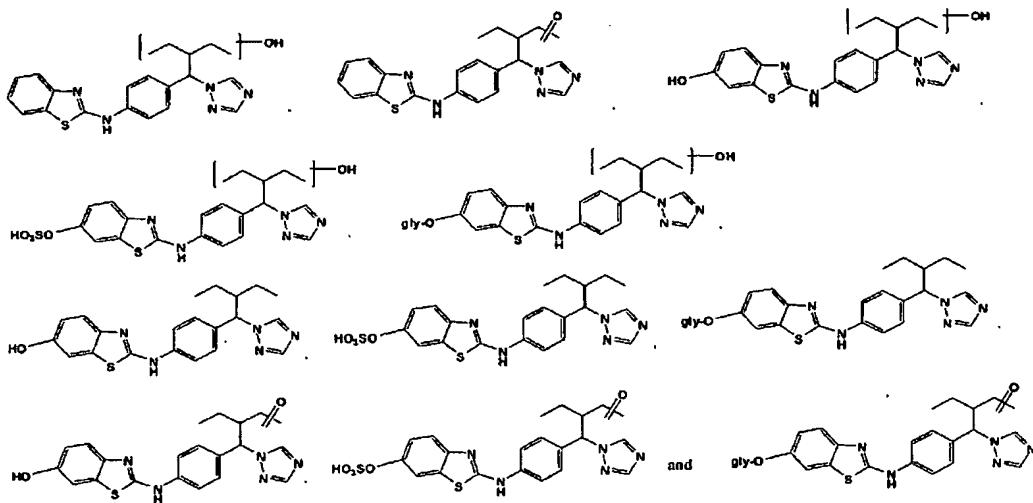
5

Fórmula I

em que $R = H, OH, OSO_3H$ ou O -gli; $R_1 = H, OH, OSO_3H, O$ -gli ou $=0$; e gli = um glucuronato, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, com a condição de que quando $R = H$, R_1 também não possa ser H.

10

Outro aspecto da invenção é um composto selecionado dentre o grupo consistindo de



15

Outro aspecto da invenção é o tratamento de doenças associadas à queratinização (por exemplo, várias doenças associadas à pele, ao cabelo e à unha) em um mamífero de sangue quente que dele necessita, compreendendo administrar ao

mamífero uma quantidade eficaz de um metabólito de talarozol da Fórmula I.

Outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um novo metabólito de talarozol e 5 um diluente ou veículo.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 mostra uma comparação dos vários metabólitos de talarozol em espécies de animais selecionadas.

Descrição Detalhada

10 Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos metabólitos da invenção incluem os sais atóxicos convencionais que são conhecidos na técnica e que são formados pela adição de ácidos ou bases inorgânicas ou orgânicas. Exemplos de sais de adição de ácido incluem, sem a isto se limitar, acetato, adipato, 15 benzoato, benzenossulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, cloridrato, bromidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato e tartrato. Sais de base incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio e potássio, sais de metais alcalinos terrosos, tais 20 como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas, tais como sais de diciclohexilamina e sais com aminoácidos, tal como arginina. Além disso, os grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados, por exemplo, com haletos de alquila.

25 É bem conhecido na técnica que os grupos hidroxila nos compostos químicos estão sujeitos à glicosilação *in vivo*. Metabólitos isolados selecionados de talarozol que contêm

um ou mais grupos hidroxila são evidências desse processo que ocorre nos mamíferos estudos, inclusive em humanos. Em um exemplo de concretização, o glicosídeo é um glucurônido formado pela reação entre o ácido glucurônico e um ou mais grupos hidroxila presentes no metabólito.

Além dos veículos, as composições farmacêuticas da invenção também podem incluir estabilizantes e conservantes. Para exemplos de veículos, estabilizantes e adjuvantes típicos conhecidos pelos versados na técnica, consulte 10 “*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a ed.” (Lippincott, Williams & Wilkins (2005)).

Os novos metabólitos da presente invenção podem ser administrados sozinhos, ou, de preferência, como uma formulação farmacêutica compreendendo o metabólito junto com 15 pelo menos um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico. Como opção, outras terapias conhecidas pelos versados na técnica podem ser combinadas com a administração dos metabólitos da invenção. Mais de um metabólito pode estar presente em uma única composição.

20 Os metabólitos da invenção são moduladores de processo biológico que provavelmente afetam a proliferação e a diferenciação celular (por exemplo, ceratinócitos, fibroblastos, células endoteliais, sebócitos), a função imunológica (por exemplo, células hematopoéticas) e podem ser usados no tratamento de doenças da pele, do cabelo e das unhas, como por 25 exemplo, mas sem a isto se restringir, psoríase, acne, ceratose

actínica, eczema, rosácea, ictiose, alopecia e pele danificada pela exposição solar. Além disso, os metabólitos da invenção podem ser usados no tratamento do câncer, tal como o câncer de próstata, carcinomas de células escamosas e basais, e melanoma. A 5 presente invenção inclui métodos para o tratamento de doenças de queratinização em um mamífero, inclusive um humano, compreendendo administrar, ao referido mamífero, uma quantidade do composto da invenção ou uma composição farmacêutica compreendendo ou consistindo do composto da 10 invenção, que seja eficaz em inibir ou deter o crescimento dependente do IP-10 das células epidérmicas proliferando-se anormalmente, tais como ceratinócitos, sem a adição de outros agentes terapêuticos. Em uma concretização desse método, o crescimento celular anormal é um tipo de carcinoma, incluindo, 15 mas sem a isto se restringir, carcinoma de células basais, carcinoma de células escamosas. Em outra concretização, o crescimento celular anormal é um tipo de melanoma.

Uma “quantidade eficaz” é uma quantidade suficiente para atingir resultados benéficos ou desejados. Por 20 exemplo, uma quantidade terapêutica é aquela que obtém o efeito terapêutico desejado. Em um exemplo de concretização, a dose diária pode variar de cerca de 0,005 a cerca de 5 mg/kg. Essa quantidade pode ser igual ou diferente de uma quantidade profilaticamente eficaz, que é uma quantidade necessária para 25 impedir o princípio de uma doença ou dos sintomas da doença.

Uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações, aplicações ou dosagens.

Métodos para determinar o meio mais eficaz e a dosagem da administração são bem conhecidos pelos versados na técnica e irão variar com a composição usada para terapia, com a finalidade da terapia, com a célula alvo sendo tratada e com o sujeito sendo tratado. Administrações únicas ou múltiplas podem ser realizadas com o nível e padrão da dose sendo escolhidos pelo médico responsável pelo tratamento.

Em um exemplo de concretização, o receptor dos metabólitos da invenção é um mamífero de sangue quente, de preferência um humano.

Composições farmacêuticas contendo os metabólitos da invenção podem ser administradas por qualquer via apropriada, inclusive a oral, reta, intranasal, tópica (inclusive transdérmica, aerossol, bucal e sublingual), parenteral (inclusive subcutânea, intramuscular, intravenosa), intraperitoneal e pulmonar. Será apreciado que a via preferida irá variar com a condição e a idade do receptor, e com a doença sendo tratada.

20 Experimental

Camundongos, ratos, cães e humanos foram as espécies utilizadas para as avaliações de segurança do talarozol. Mais especificamente, a disposição do talarozol marcado com ¹⁴C foi examinada em camundongos, ratos, cães e humanos após a administração oral para obter informações relativas à absorção, ao metabolismo e à exceção do talarozol.

Exemplo 1: Análise dos Metabólitos de Talarozol

Camundongos CD-I machos e fêmeas (19-29 g, n = 3/sexo/ponto de tempo para amostragem do sangue, n = 5/sexo para equilíbrio de massa), ratos Sprague Dawley (0,205-0,237 kg, n = 3/sexo/ponto de tempo para amostragem do sangue, n = 3/sexo for equilíbrio de massa) e cães beagle (7-12 kg, n = 3) receberam uma dose oral única de talarozol marcado com ^{14}C em hidroxil propil B-ciclodextrina 20% a 5 mg/kg. Voluntários humanos saudáveis do sexo masculino (76,6-107,9 kg, n = 5) receberam uma única dose oral de 4 mg de rambazol marcado com ^{14}C em etanol. As amostras de sangue foram coletadas em pontos de tempo selecionados após a dosagem e o plasma serem preparados. A urina e as fezes foram coletadas por 2, 7 e 8 dias. Para o estudo humano, até 288 horas após a dose e amostras de sêmen foram obtidas 2 e 4 horas após a dose. A radioatividade em várias matrizes foi medidas por contagem de cintilações líquidas (LSC). Amostras de plasma, urina e fecais selecionadas foram submetidas ao radioperfilamento e à caracterização dos metabólitos, e no estudo humano, amostras de sêmen. O radioprofiling dos metabólitos foi realizado usando HPLC com coleta de fração seguido da contagem de cintilações sólidas (Packard TopCount – vide os dados representativos de execução da HPLC abaixo). Os picos de radioatividade foram integrados e a distribuição percentual dos metabólitos individuais em cada amostra foi determinado. A caracterização e identificação dos

metabólitos foram realizadas por LC/MS (Finnigan MAT LCQ no modo ESI positivo ou negativo) em conjunto com um monitor radioativo apropriado (RAM). Para todas as espécies, amostras de plasma, urina e fezes foram colhidas dos animais e analisadas. O plasma foi analisado em vários pontos de tempo de até 24 horas. A urina foi analisada em um intervalo de um tempo (0 a 24 horas para camundongos, 0 a 48 horas para ratos, 0 a 72 horas para cães, e para o estudo humano, 0 a 12, 12 a 24, 24 a 48, 0 a 48 horas). As fezes foram analisadas em intervalos de 2-3 tempos (0 a 24 e 24 a 48 horas para camundongos e ratos; 0 a 24, 24 a 48, e 48 a 72 horas para cães machos; e 24 a 48, 48 a 72 e 72 a 96 horas para cães fêmeas). No estudo humano, as fezes foram analisadas por 0-48, 48-96, 96-144, 144-192, 192-288, 0-144, 144-288 e 0-288 horas. Os parâmetros PJ para a radioatividade do talarozol marcado com ^{14}C foram determinados a partir da concentração plasmática média (camundongo e rato) ou individual (cão e humano) versus os dados de tempo. Os valores de parâmetros PK foram determinados por métodos não compartmentais usando o WinNonlinTM.

Dados da HPLC para as separações descritas no Exemplo 1:

sistema LC: Módulo de Separações Waters 2695
Coluna analítica: coluna C18, 4,6 x 150 mm, 3
25 μm
Taxa de fluxo: 1,0 mL/min

Fase móvel A: 2% HCOOH em H₂O (pH 3,2)

Fase móvel B: CH₃CN

Gradiente:

(min)	(mL/min)	A (%)	B (%)
0	0,7	100	0
3	0,7	100	0
28	0,7	75	25
48	0,7	65	35
78	0,7	30	70
83	0,7	0	100
88	0,7	0	100
90	0,7	100	0
105	0,7	100	0

Exemplo 2: Efeitos sobre a Diferenciação

5 Epitelial na Vagina de Ratos: Inibição da Queratinização Vaginal Induzida pelo Tratamento Estrogênico em Ratos Ovariectomizados pela Administração Oral do Metabólito de Talarozol M4

Este modelo animal se baseia na observação de 10 que o ácido retinóico (RA) suprime o processo de queratinização no epitélio escamoso estratificado da vagina induzido pelo tratamento estrogênico em ratos ovariectomizados (Sietsema & DeLuca, 1982; Geiger & Weiser, 1989). O valor de ED₅₀ para supressão completa (pontuação de queratinização = 0) foi de 1,0 15 mg/~/kg/dia para o talarozol, ao passo que o valor de ED₅₀ para RA foi de 5,1 mg/kg/dia. A administração oral de M4 durante 3 dias inibiu a queratinização vaginal induzida pelo tratamento estrogênico em ratos ovariectomizados de maneira dependente da

dose. O valor de ED₅₀ para supressão completa (grau de queratinização = 0) por M4 foi de 1,2 mg/kg/dia.

Exemplo 3: Metabólitos de Talarozol para Supressão da Produção de IP-10 por Ceratinócitos Epidérmicos

5 Humanos Ativados por IFN γ

O IP-10, membro da subfamília CXC das quimiocinas, atrai T-linfócitos e células exterminadoras naturais. O IP-10 encontra-se supraregulado, por exemplo, na psoríase. Em particular, os ceratinócitos epidérmicos de lesões psoriáticas expressam níveis elevados de IP-10. A supressão da expressão de IP-10 pelos ceratinócitos ativados pode representar um novo alvo para a intervenção terapêutica das doenças de pele inflamatórias. O talarozol, seu enantiômero e metabólito M4 foram observados para infraregular de forma dependente da dose a expressão de IP-10, como mostra a Figura 1.

Resultados e Discussão

Farmacocinética da Radioatividade

Os parâmetros PK para o talarozol marcado com ¹⁴C são ilustrados na Tabela 1.

20 Tabela 1: Parâmetros Farmacocinéticos Médios dos Equivalentes de Talarozol marcado com ¹⁴C no Plasma

Espécies (0-t)	Sexo	C _{max} (ng equiv/g)	T _{max} (horas)	T _{1/2} (horas)	AUC _{0-t} (hr-ng equiv/g)	AUC _{0-∞} (hr-ng equiv/g)
Camundo ngo (0-48 h)	Macho Fêmea	2633 1839	3,0 1,0	7,6 12,4	10215 6632	10276 6767

Rato (0-48 h)	Macho Fêmea	1130 838	2,0 4,0	17,4 14,8	6720 7670	6960 7810
Cão (0-168 h)	Macho Fêmea	2533 2719	0,67 0,67	55,7 49,0	19555 21388	19970 21902
Humano (0-48 h)	Macho	20.7	3,00	19,4	269	301

As concentrações são equivalentes de ng do talarozol marcado com ^{14}C

Excreção da Radioatividade

No camundongo, rato e cão, atingiu-se cerca de

5 90% de recuperação da dose radioativa após a dosagem oral (Tabela 2). A dose radioativa excretada em fezes variou de 78-89% e 78-92% em animais machos e fêmeas, respectivamente.

Tabela 2: Percentual da Dose Recuperada na Excreção

Espécies (intervalo)	Sexo	% na Urina	% nas Fezes	% em Enxágue de Caixa	% Total Recuperado
Camundongo (0-48 h)	Macho Fêmea	4,3 3,0	82,7 91,6	4,4 0,8	91,4 95,4
Rato (0-168 h)	Macho Fêmea	6,3 10,1	77,5 77,5	4,01 3,88	95,2 95,4
Cão (0-192 h)	Macho Fêmea	4,1 2,9	88,7 89,0	0,8 0,5	93,6 92,4
Humano (0-288)	Macho	7,3	72,2	--	87,7

10 Foi descoberto que o talarozol foi extensivamente metabolizado, com a maioria dos metabólitos excretada nas fezes. Além do fármaco não carregado, 17, 26 e 19 componentes radioativos foram observados no plasma, na urina e

nas fezes de camundongos, ratos e cães, respectivamente. Talarozol marcado com ^{14}C inalterado, M3, M4, M9 e M13 foram os componentes radioativos proeminentes no plasma de camundongo. Os ratos tiveram o maior número de metabólitos circulantes no plasma. Além dos metabólitos observados nos camundongos, M11, M12 e M16 foram observados no plasma de ratos. No cão, apenas o talarozol marcado com ^{14}C inalterado e M4 foram caracterizados. O talarozol marcado com ^{14}C inalterado e M4 foram os metabólitos proeminentes nas fezes de camundongo, totalizando 6,11 e 10,56% da dose em fezes de camundongos machos e 7,04 e 15,16% da dose em fezes de camundongos fêmea. O talarozol marcado com ^{14}C inalterado, M4, M14 e M15 foram os principais metabólitos nas fezes de ratos, e totalizaram 5,34, 4,95, 5,05 e 6,42% da dose em fezes de ratos machos e 4,60, 7,76, 4,82 e 2,38% da dose em fezes de ratos fêmeas. M8 e M4 foram os principais metabólitos nas fezes de cães, e totalizaram 11,73 e 19,88% da dose em fezes de cães machos e 8,86 e 17,01% da dose em fezes de cães fêmeas. Nenhum talarozol marcado com ^{14}C inalterado foi detectado na urina de camundongo. O talarozol marcado com ^{14}C inalterado e M4 foram observados como radiocomponentes menores na urina de rato, totalizando 0,07-1,90% da dose. Dois metabólitos menores, M9 e M10, foram identificados na urina de cão, totalizando 0,45-1,34% da dose. No humano, o talarozol foi metabolizado extensivamente. Além do talarozol inalterado, um total de sete metabólitos foi caracterizado ou identificado. M3 e

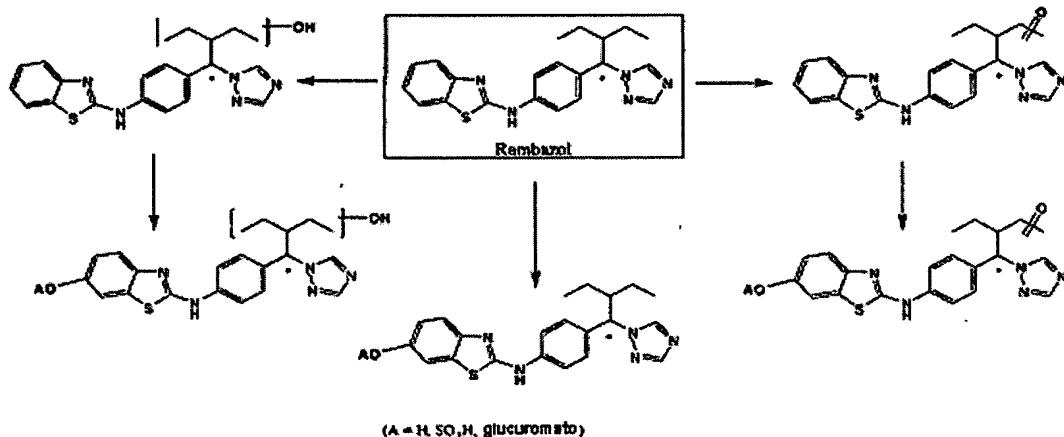
M4 foram identificados como talarozol monoidroxilado. M14a e M14b foram propostos como talarozol diidroxilado. M18 e M19 foram caracterizados como glucurónidos de talarozol diidroxilado. O íon molecular protonado foi determinado para 5 M17, mas nenhuma estrutura poderia ser proposta baseando-se nos dados disponíveis. As principais vias metabólicas para talarozol marcado com (^{14}C) em humanos foram a oxidação em múltiplos sítios, seguido da glucuronidação. Baseado em $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, o talarozol inalterado totalizou 6,03% da radioatividade total 10 do plasma. Três metabólitos principais circulantes, M4, M14a e M18 totalizaram 27,8%, 12,8% e 10,7% da radioatividade total do plasma, respectivamente. M19 totalizou 5,60% da radioatividade total do plasma. O talarozol inalterado, M4, M14a, M18 e M19 totalizaram 62,9% da radioatividade total do plasma com base nos 15 valores de $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$. O metabólito M4 foi um metabólito fecal de maior peso, totalizando 16% da dose nas fezes humanas. O talarozol inalterado e todos os outros metabólitos fecais tiveram menos peso, totalizando menos de 5% da dose. O talarozol inalterado não foi encontrado nas amostras de urina humana de 0 20 a 48 horas e todos os metabólitos de urina totalizaram <1% da dose. O talarozol inalterado e M4 foram componentes radioativos menores nas amostras de sêmen e M14a foi um metabólito de sêmen maior.

Caracterização e Identificação dos Metabólitos

25 A Tabela 3 lista os metabólitos de talarozol caracterizados e/ou identificados por LC/MS/MS. Observou-se

que o talarozol marcado com ^{14}C metaboliza para M4 via a oxidação do anel de benzotiazol, e para M3 e M13 via a oxidação da cadeia lateral da alquila. A dioxidação tanto do anel de benzotiazol quanto da cadeia lateral produziu M14 e M15. A conjugação de M4 com um grupamento glucuronil ou sulfato resultou em M9 e M16, respectivamente. A conjugação de M14 e M15 com um grupamento sulfato produziu M11 e M12, respectivamente. Outra via de metabólitos encontrada apenas em cães produziu a adição de 162 unidades de massa atômica (provavelmente um monossacarídeo) a M4 ou M9 para obter M8 e M10, respectivamente.

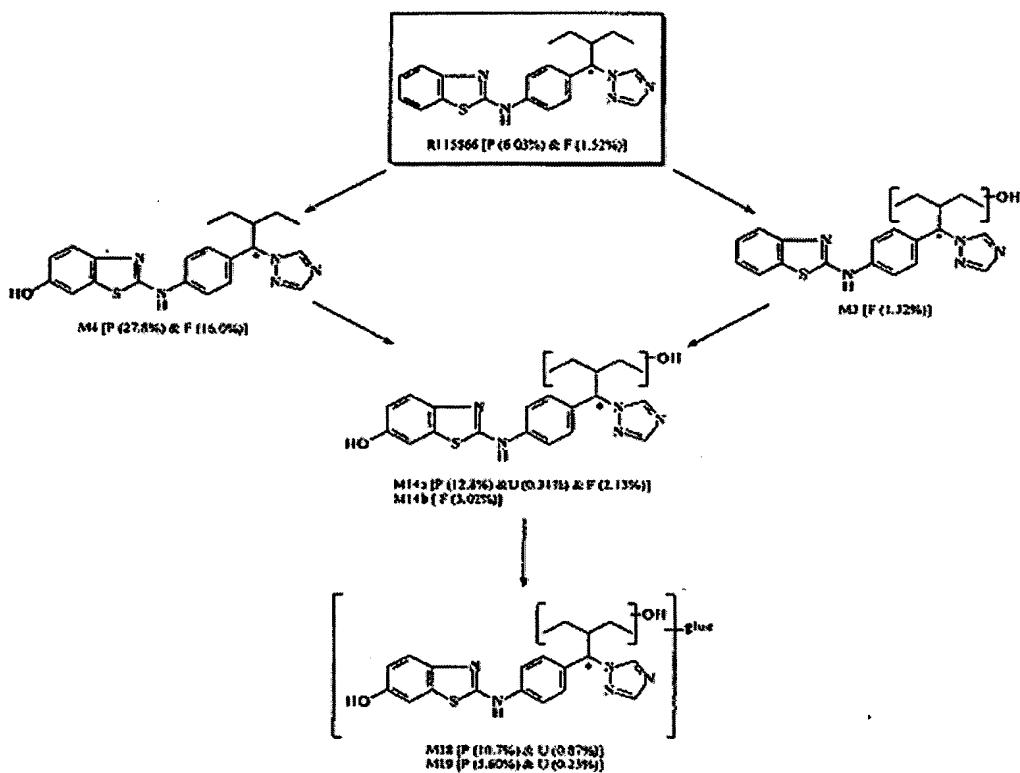
Exemplos de vias metabólicas do talarozol são propostos na representação esquemática abaixo.



15

* indica a posição da marca ^{14}C

A via metabólica proposta do talarozol em humanos é apresentada abaixo:



R115866 = talarazol

* indica a posição da marca ^{14}C

P: plasma (%AUC_{0-24h}); U: urina (%dose), e F:

5 fezes (%dose).

A descrição acima não tem a intenção de limitar a invenção reivindicada de maneira alguma. Além do mais, a combinação dos aspectos revelados pode não ser absolutamente necessária para a solução inventiva. As revelações de todas as 10 publicações, patentes ou pedidos publicados citadas aqui são incorporadas por referência em sua totalidade.

Tabela 3: Metabolismo do Talarozol –
Comparação entre as Espécies

Faixa de Pico	Código do Metabólito	Estrutura Proposta	MW	R _t (min)	Humano (0,067 mg/kg ^a)			Camundongo (5 mg/kg ^b)		
					Plasma 0-24h AUC (%) da Amostra)	Urina % Dose	Sêmen % Dose	Plasma 0-24h AUC (%) da Amostra)	Urina % Dose	Fezes % Dose
		Radioatividade total ¹⁴ C-Talarozol (Conjunto Total)		211,3 ng*hr/g (100,0%)	7,29	80,36		9092,5 ng*hr/g M 66113,0 ng*hr/g F	4,27 M 2,96 F	82,70 M 91,59 F
		Metabolitos Não-identificados dos Radiocromatogramas		22 picos 78,37 ng*hr/g (37,07%)	19 4,84	26 picos	10 picos 4529,9 ng*hr/g (42,16%) M 2686,6 ng*hr/g (40,72%) F	3,93 M 2,88 F	13 picos 55,97 M 56,69 F	16 picos M F
33	Talarozol		377	~74	12,74 ng*hr/g	ND	1,52 X	1377,5 ng*hr/g (15,15%) M 1420,2 ng*hr/g (21,48%) F	ND	6,11 M 7,04 F
28	M3		393	~60	ND	ND	1,32	ND	438,83 ng*hr/g (4,83%) M 445,29% ng*hr/g (6,73%) F	ND
29	M4		393	~62	58,74 ng*hr/g (27,8%)	ND	16,00 X	402,45 ng*hr/g (4,43%) M 492,2 ng*hr/g (7,44%) F	0,02 M 0,01 F Rt não confirmado	10,56 M 15,16 F
	M8		555	~44						

	M9		569	~49				1937,3 ng*hr/g (21,3 %) M 1208,2 ng*hr/g (18,27%) F	ND	ND
	M10		731	~33						

Tabela 3 (Continuação): Metabolismo do Talarozol – Comparação entre as Espécies

Faixa de Pico	Código do Metabolito	Estrutura Proposta	MW	R ₁ (min)	Rato (5 mg/kg) ^c		Cão (5 mg/kg) ^d	
					Plasma 0-24h AUC (% da Amostra)	Urina % Dose	Plasma 0-24h ^e AUC (% da Amostra)	Urina % Dose
		Radioatividade total 14C-Talarozol (Conjunto Total)			7045,6 ng*hr/g M 8995,6 ng*hr/g F	6,33 M 10,07 F	77,53 M 77,57 F	17047 ng*hr/g M 18225 ng*hr/g F
		Metabolitos Não-identificados dos Radiocromatogramas			14 picos 2505,2 ng*hr/g (35,56%) M 2649,7 ng*hr/g (29,45%) F	3,47 M 5,61 F	22 picos 48,90 M 52,18 F	978,1 ng*hr/g (57,39%) M 7739,4 ng*hr/g (42,47%) F
33	Talarozol		377	~74	778,38 ng*hr/g (11,05%) M 3523,2 ng*hr/g (39,17%) F	0,10 M 1,90 F	5,34 M 4,60 F	4132,9 ng*hr/g (24,24%) M 4228,0 ng*hr/g (23,20%) F
28	M3		393	~60	429,53 ng*hr/g (6,10%) M 402,48 ng*hr/g (4,47%) F	ND	DN	1,22 M 1,59 F

29	M4		393	-62	493,84 ng*hr/g (7,01%) 331,07 ng*hr/g (3,68%) F	0,07 M 0,29 F	4,95 M 7,76 F	3132,4 ng*hr/g (18,37%) M 6251,6 ng*hr/g (34,33%) F	0,04 M 0,01 F	19,88 M 17,01 F
	M8		555	~44				ND	11,73 M 8,86 F	
	M9		569	~49	312,30 ng*hr/g (4,43%) M 1084,8 ng*hr/g (12,06%) F	ND	ND	ND	1,35 M 0,45 F	4,31 M 3,09 F
	M10		731	~33					0,84 M 0,64 F	ND

Tabela 3 (Continuação): Metabolismo do Talarozol – Comparação entre as Espécies

Faixa de Pico	Código do Metabolito	Estrutura Proposta	MW	R ₁ (min)	Humanos (0,067 mg/kg) ^a		Carlundongp (5 mg/kg) ^b		
					Plasma 0-24h AUC (%) da Amostra	Urina % Dose		Sêmen	Fezes % Dose
	M11		489	~36					
	M12		487	~31					

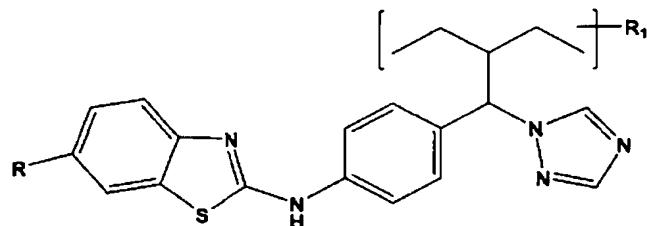
M13			391	-67							
14	M14a		409	-42	27,10 ng*hr/g (12,83%)	0,34	2,14	X			
15	M14b		409	-44	ND		3,02	X			
M15			405	-55							
M16			473	-55							
31	M17		439	-68	ND		ND	2,38	ND		
7	M18		585	-34	22,52 ng*hr/g (10,66%)		0,87	ND	ND		
9	M19		585	-36	11,83 ng*hr/g (5,60%)	0,23	ND	ND			

Tabela 3 (Continuação): Metabolismo do Talarozol – Comparação entre as Espécies

Faixa de Pico	Código do Metabolito	Estrutura Proposta	MW	R ₁ (min)	C _{ao} (5 mg/kg) ^d		Plasma 0-24h AUC (%) da Amostra	Plasma 0-24h AUC Urina (%) da Amostra	C _{ao} (5 mg/kg) ^d
					Plasma 0-24h AUC (%) da Amostra	Urina % Dose			
	M11		489	~36	1177,6 ng*hr/g (16,71%) M 298,32 ng*hr/g (3,32%) F	ND	ND	Fezes % Dose Sêmen	
	M12		487	~31	583,62 ng*hr/g (8,28%) M 268,42 ng*hr/g (2,98%) F	ND	ND		
	M13		391	~67	557,70 ng*hr/g (7,92%) M 219,16 ng*hr/g (2,44%) F	ND	ND		
14	M14a		409	~42	ND	ND	5,05 M 4,82 F		
15	M14b		409	~44	ND	ND			
	M15		405	~55	ND	ND	6,42 M 2,38 F		

REIVINDICAÇÕES

1. – Composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



5

Fórmula I

caracterizado pelo fato de que

$R = H, OH, OSO_3H$ ou $O\text{-gli}$;

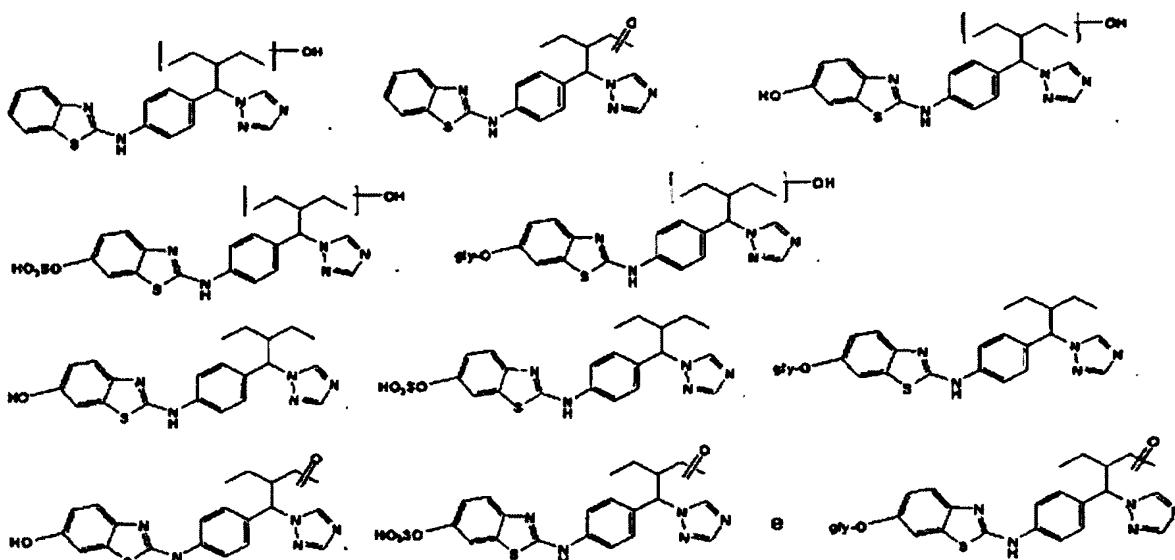
$R_1 = H, OH, OSO_3H, O\text{-gli}$ ou $=0$; e

$\text{gli} = \text{glucuronato}$,

10

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, com a condição de que quando $R = H$, R_1 também não pode ser H .

2. – Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser selecionado dentre o grupo consistindo de



15

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. – Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um composto de acordo com a reivindicação 1 e 5 um veículo farmaceuticamente aceitável.

4. – Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um composto de acordo com a reivindicação 2 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

5. – Método de tratamento de uma doença 10 associada à queratinização, caracterizado por compreender administrar, a um mamífero que dele necessita, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1.

6. – Método de tratamento de uma doença 15 associada à queratinização, caracterizado por compreender administrar, a um mamífero que dele necessita, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 2.

7. – Método, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que a doença associada à queratinização é uma doença de pele, dos cabelos ou das unhas.

20 8. – Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a doença é psoríase, acne, ceratose actínica, eczema, rosácea, ictiose, alopecia ou pele danificada pela exposição solar.

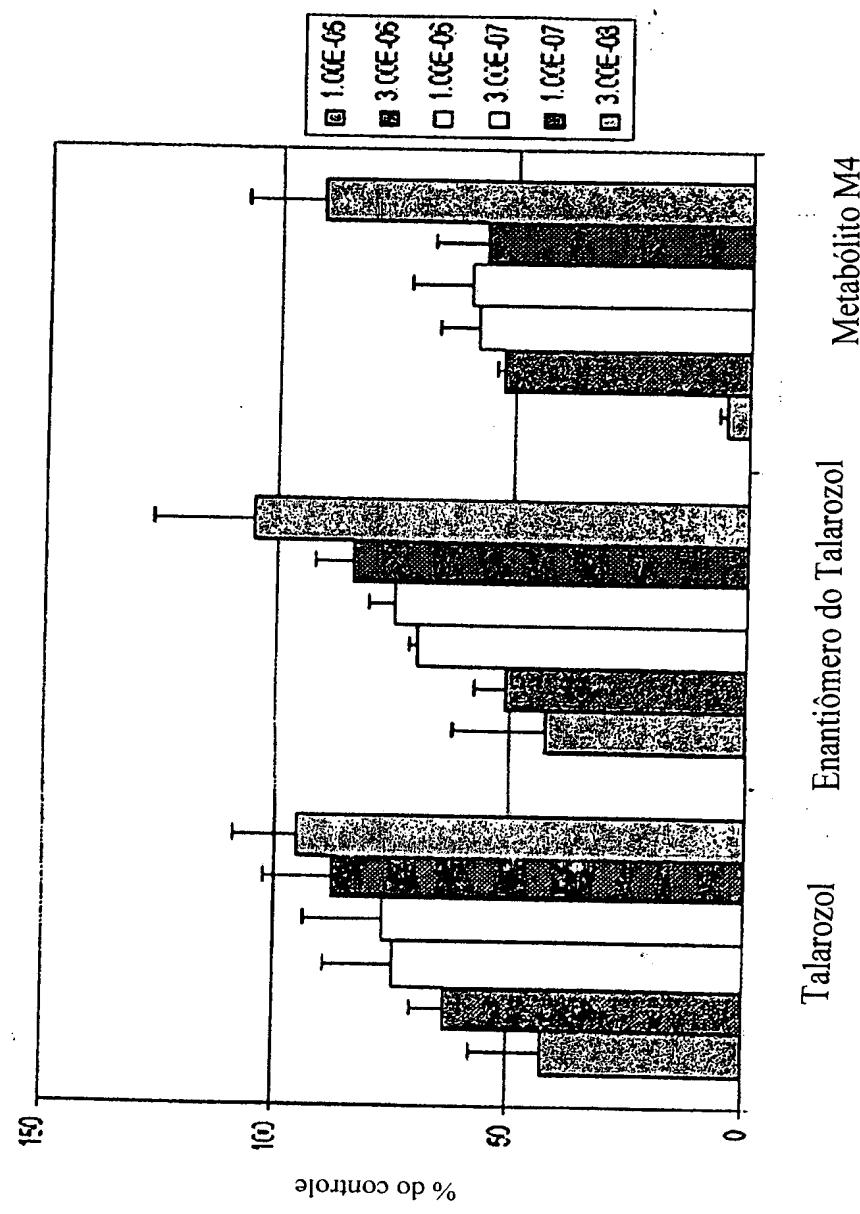
25 9. – Método de tratamento do carcinoma de células basais ou do carcinoma de células escamosas, caracterizado por compreender administrar, a um mamífero que

dele necessita, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1.

10. – Método de tratamento do carcinoma de células basais ou do carcinoma de células escamosas,
5 caracterizado por compreender administrar, a um mamífero que dele necessita, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 2.

Figura 1: Talarozol, Enantiômero do Talarozol e Metabólito M4

Corrigido para contagem de células



RESUMO

Patente de Invenção para “METABÓLITOS DE TALAROZOL”.

Novos metabólitos do talarozol da fórmula (I) 5 foram isolados e caracterizados, em que R = H, OH, OSO₃H ou O-gli; R₁ = H, OH, OSO₃H, O-gli ou =0; e gli = um glucuronato, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Esses compostos estão direcionados ao tratamento de várias doenças associadas à pele, aos cabelos e às unhas.