

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

(21) **PI 0721709-9 A2**

(22) Data de Depósito: 04/06/2007  
(43) Data da Publicação: 13/02/2013  
(RPI 2197)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 209/32  
C07D 231/12  
C07D 471/08  
C07D 487/08  
C07D 213/74  
C07D 215/10  
C07D 217/12  
A61K 31/44  
A61P 29/00  
A61P 3/00

(54) **Título:** PRÓ-FÁRMACOS DE NSAIA<sub>s</sub>, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO, SISTEMAS TERAPÊUTICOS DE APLICAÇÃO TRANSDÉRMICA E COMPOSIÇÃO QUE OS COMPREENDE

(73) **Titular(es):** Chongxi Yu, Techfields INC.

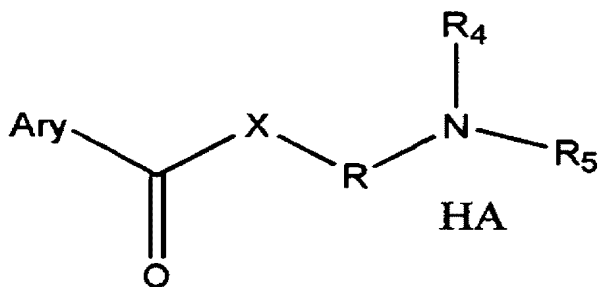
(72) **Inventor(es):** Chongxi Yu, Lina Xu

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2007052090 de 04/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/149181 de 11/12/2008

(57) **Resumo:** PRÓ-FÁRMACOS DE NSAIA<sub>s</sub>, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO, SISTEMAS TERAPÊUTICOS DE APLICAÇÃO TRANSDÉRMICA E COMPOSIÇÃO QUE OS COMPREENDE. A presente invenção refere-se às novas profármacos dos NSAIA<sub>s</sub> carregados positivamente nas fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c ou 2d) 'Estrutura 1, 2a, 2b, 2c ou 2d' foram projetadas e sintetizadas. Os compostos das fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) 'Estrutura 1, 2a, 2b, 2c ou 2d' indicados acima podem ser preparados a partir de sais de metal, sais de bases orgânicas, ou sais de base imobilizada de NSAIA<sub>s</sub> com compostos haleto adequados. Os grupos amino carregados positivamente nas profármacos nesta invenção aumentam amplamente a solubilidade dos fármacos em água e serão ligados à carga negativa do grupo fosfato principal da membrana. Assim, a concentração local da parte externa da membrana ou pele será muito alta e facilitará a passagem destas profármacos de uma região de alta concentração para uma região de baixa concentração. Esta ligação afetará um pouco a membrana e pode abrir espaço para a porção lipofílica do profármaco. Quando as moléculas da membrana se movem, a membrana pode 'quebrar' um pouco devido à ligação do profármaco. Isto permitirá à profármaco penetrar na membrana. A um pH de 7,4, apenas cerca de 99% do grupo amino será protonado. Quando o grupo amino não é protonado, a ligação entre o grupo amino do profármaco e o grupo fosfato principal da membrana será disassociada, e o profármaco penetrará na membrana completamente. Quando o grupo amino do profármaco passa para o outro lado da membrana e se torna protonado, o profármaco é empurrado para o citosol, uma solução aquosa concentrada semi-líquida ou suspensão. Estes profármacos podem ser utilizados para tratar e prevenir diabetes (tipos I e/ou tipo II), níveis anormais de glicose e lipídios no sangue, derrame, ataque cardíaco, e outras doenças cardíacas e vasculares, mal de Alzheimer, doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas, psoríase, lupus discoide eritematoso, lupus sistêmico eritematoso (LSE), hepatite autoimune, esclerose múltipla (MS), e outras doenças autoimunes, esclerose lateral amiotrófica (ELA).



Estrutura 1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PRÓ-FÁRMACOS DE NSAIAs, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO, SISTEMAS TERAPÊUTICOS DE APLICAÇÃO TRANS-DÉRMICA E COMPOSIÇÃO QUE OS COMPREENDE"**.

5                   A presente invenção refere-se a concepção e preparação de profármacos positivamente carregados e solúveis em água de anti-inflamatórios não esteroides (NSAIAs) com taxas muito elevadas de penetração nas barreiras da pele, cicatrizes, sangue-leite, e hemato-encefálica e suas novas utilizações médicas no tratamento e prevenção da diabetes (tipo I & II), níveis anormais de glicose e lipídios sanguíneos, trombose, enfarte, e outras  
10                   doenças cardíacas e vasculares, Mal de Alzheimer, Mal de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas, psoríase, lúpus eritematosa discoide, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), hepatite autoimune, escleroderma, síndrome de Sjogren, artrite reumatoide, polimiosite, escleroderma, tireoidite de  
15                   Hashimoto, diabetes mellitus juvenil, doença de Addison, vitiligo, anemia perniciosa, glomerulonefrite, e fibrose pulmonar, esclerose múltipla (MS), mal de Crohn, e outras doenças autoimunes, esclerose lateral amiotrófica (ALS), distrofia muscular oculofaríngea (OPMD), distrofia miotônica (MD), distrofia muscular de Duchenne (DMD), polimiosite (PM), dermatomiosite (MD), mio-  
20                   site de corpos de inclusão (IBM), e outros distúrbios musculares, hemorroidas, hemorroidas inflamadas, proctite pós irradiação (factitial), colite ulcerativa crônica, criptite, outras condições inflamatórias do ânus-retos, e prurido anal, prostatite, prostacistite, varizes, inflamação autoimune do fígado, inflamação autoimune do rim, inflamação colorretal, inflamação intestinal, inflamação venosa, inflamação vascular, e outras inflamações, câncer de pele,  
25                   câncer de mama, câncer colorretal, câncer bucal, câncer do pulmão e outros cânceres do sistema respiratório, câncer uterino, câncer genital, cânceres dos órgãos urinários, leucemia e outros cânceres do sangue e tecidos linfáticos e outros cânceres, cicatrizes, lesões vasculares anormais da pele, marcas de nascimento, verrugas (nevi), manchas na pele, manchas de pigmentação (lentigo), e outros distúrbios de pele. Estes profármacos podem ser  
30                   administrados transdermicamente sem a ajuda de potenciadores de pene-

tração na pele.

### ANTECEDENTES DA TÉCNICA

Os NSAIAs são utilizados para o alívio de sinais e sintomas de artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante. Os NSAIAs são utilizados sozinhos ou em conjunto no tratamento de cólica biliar, febre, e dor perineotômica. São também utilizados no tratamento de gota, enxaqueca aguda, dor de cabeça, e cólica renal e no tratamento de inflamação pós-operatória em pacientes que retiraram cataratas. A aspirina é utilizada para prevenir doenças cardíacas e vasculares.

Infelizmente, um número de efeitos secundários está associado com a utilização de NSAIAs, mais notavelmente distúrbios GI tais como dispepsia, sangramento gastroduodenal, ulcerações gástricas, e gastrite. Fishman, (Fishman; Robert, Patente U.S. N°. 7.052.715) indicou que um problema adicional associado com medicações orais, é que os níveis de concentração que devem ser alcançados na corrente sanguínea devem ser significativos para tratar eficazmente áreas distais de dor ou inflamação. Estes níveis são frequentemente muito mais elevados do que seria necessário se fosse possível atingir com precisão o local particular da dor ou lesão. Fishman e muitos outros (Van Engelen *et al.* Patente U.S. N°. 6.416.772; Macrides *et al.* Patente U.S. N°. 6.346.278; Kirby *et al.* Patente U.S. N°. 6.444.234, Pearson *et al.* Patente U.S. N°. 6.528.040, e Botknecht *et al.* Patente U.S. N°. 5.885.597) tentaram desenvolver um sistema de liberação para aplicação transdérmica por formulação. Song, *et al.* desenvolveram um sistema transdérmico de liberação do fármaco para um agente analgésico anti-inflamatório contendo um sal de diclofenaco dietilamônio (Song, *et al.*, Patente EUA N° 6.723.337). Donati, *et al.* desenvolveram um emplastro para uso tópico contendo heparina e diclofenaco. (Donati, *et al.*, Patente EUA, N°. 6.592.891). Kawaji, *et al.* desenvolveram um emplastro oleoso para uso externo contendo diclofenaco sódico (Kawaji, *et al.* Patente EUA N° 6.262.121). Effing, *et al.* desenvolveram um dispositivo para a liberação transdérmica de diclofenaco (Effing, *et al.* Patente EUA N° 6.193.996). É muito difícil, no entanto, liberar níveis de plasma terapeuticamente eficazes de NSAIAs no

hospedeiro por formulação. Susan Milosovich, et. al. conceberam e prepararam testosteronil-4-dimetilaminobutirato.HCl (TSBH), o qual tem uma porção lipofílica e um grupo amina terciário que existe na forma protonada em pH fisiológico. Descobriu-se que o profármaco (TSBH) difunde-se através da pele humana 60 vezes mais rápido que o próprio fármaco (TS) [Susan Milosovich, *et al.*, J. Pharm. ScL, 82, 227(1993)].

#### DESCRIÇÃO DO ESCOPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

Alguns NSAIA's têm sido utilizados em medicina há mais de 100 anos. Os NSAIA's estão indicados para o alívio dos sinais e sintomas de artrite reumatoide e osteoartrite, o alívio de dor leve à moderada, a redução da febre, e o tratamento da dismenorreia. São os fármacos mais amplamente utilizados no mundo.

Infelizmente, um número de efeitos secundários está associado com a utilização de NSAIA's, mais notavelmente distúrbios GI tais como dispepsia, pirose, vômitos, sangramento gastroduodenal, ulcerações gástricas, e gastrite. O sangramento gastroduodenal induzido por NSAIA's é geralmente indolor, mas pode levar à perda de sangue fecal e poderá causar uma anemia por deficiência em ferro persistente.

Os sistemas de liberação transdérmica ajudam a evitar danificar diretamente o trato gastrointestinal e a inativação dos fármacos derivada ao "metabolismo de primeira passagem" no trato gastrointestinal e no fígado. A liberação transdérmica tradicional de fármacos utilizando um potenciador de penetração na pele tem limites. Primeiro, as taxas de penetração são muito baixas (em uma escala  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ). Segundo, grandes quantidades de potenciador entrarão no corpo hospedeiro e poderão provocar efeitos secundários muito graves.

#### ESCOPO TÉCNICO

Os sistemas de liberação transdérmica ajudam a evitar danificar diretamente o trato gastrointestinal e a inativação dos fármacos derivada ao "metabolismo de primeira passagem" no trato gastrointestinal e no fígado. A liberação transdérmica tradicional de fármacos utilizando um potenciador de penetração na pele tem limites. Primeiro, as taxas de penetração são muito

baixas (em uma escala  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ). Segundo, grandes quantidades de potenciador entrarão no corpo hospedeiro e poderão provocar efeitos secundários muito graves. Terceiro, na liberação tradicional transdérmica de fármaco utilizando potenciadores de penetração na pele, os potenciadores altamente concentrados na formulação poderão ajudar o fármaco a atravessar a pele, mas quando os potenciadores e o fármaco penetrarem na pele, a concentração de potenciadores será diluída excelentemente e não podem fornecer mais ajuda para a molécula do fármaco atravessar mais membranas biológicas, e em seguida a molécula do fármaco ficará acumulada na camada de gordura por baixo da pele e os fármacos acumulados podem causar efeitos secundários muito graves e até mesmo fatais.

A disponibilidade biológica de um fármaco é a medição da quantidade relativa de fármaco administrado que chega à circulação geral. No entanto, a circulação geral não é o "local de ação" para a maioria dos fármacos. Mesmo que as moléculas do fármaco tenham alcançado a circulação geral, elas têm que atravessar mais membranas biológicas, as quais podem ser menos permeáveis que as membranas gastrointestinais, e interagir com fluidos intercelulares e intracelulares antes de alcançarem a região elusiva chamada de "local de ação"; logo a maioria dos fármacos será metabolizada pela mucosa intestinal, fígado, sangue, rins, e pulmões antes de alcançarem o "local de ação." A situação não produz apenas um efeito farmacológico muito baixo, como também causa uma sobrecarga tóxica na mucosa intestinal, sangue, fígado, rins, e pulmões. Se conseguirmos aumentar as taxas de penetração dos fármacos em várias membranas, o efeito farmacológico e a resposta clínica aos fármacos serão aumentados excelentemente, e será então necessária uma dosagem de fármaco menor, sendo causados menos efeitos secundários. A liberação transdérmica de profármaco para os profármacos com taxas de penetração muito elevadas na pele e membranas será muito útil não apenas para doenças locais, mas também para doenças sistêmicas. Uma vez que estes profármacos têm dezenas ou centenas de vezes mais potência que os fármacos precursores, apenas poucos décimos ou centésimos da dosagem normal do fármaco serão necessários e muito me-

nos efeitos secundários serão causados. Isto irá beneficiar não apenas a liberação transdérmica do fármaco, mas também qualquer outro sistema de liberação de fármacos (tal como oral, subcutâneo, intravenoso, inalação, e nasal).

5                   Descobrimos que os fármacos que possuem uma porção lipofílica e um grupo amina primário, secundário, ou terciário (preferencialmente grupos amina terciários) que exista na forma protonada (porção hidrofílica) em um pH fisiológico conseguem penetrar as barreiras da pele, cicatriz, hemato-encefálica, e sangue-leite a taxas muito elevadas (na escala  
10  $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ ). Os princípios para a concepção destes profármacos de NSAIA são:

1. O profármaco deve ter uma porção lipofílica e um grupo amina primário, secundário, ou terciário (preferencialmente grupos amina terciários) que exista na forma protonada (porção hidrofílica) em um pH fisiológico.

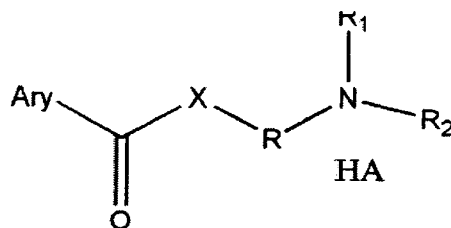
15                   2. Todo o profármaco de NSAIA deve ter apenas um ou dois (preferencialmente um) grupo primário, secundário, ou terciário que exista na forma protonada (porção hidrofílica) em um pH fisiológico.

20                   3. A função principal do grupo amina primário, secundário ou terciário é ajudar a passagem do fármaco através das barreiras da pele, cicatrizes, membrana, hemato-encefálica, sangue-leite, e outras. O grupo amina primário, secundário ou terciário pode ser qualquer estrutura que não seja tóxica e não interfira nas atividades biológicas do fármaco precursor.

25                   Descreve-se alguns dos profármacos de todos os NSAIA que têm a fórmula geral (1) "estrutura 1" em patentes (Número de pedido internacional de patente: PCT/ IB2006/052732, PCMB2006/052318, PCMB2006/052815, PCMB2006/052563, PCT/IB2006/052575, PCT/IB2006/053741, PCT/IB2006/053091, PCT/ IB2006/053090, PCT/IB2006/052549).

## Químico I

5

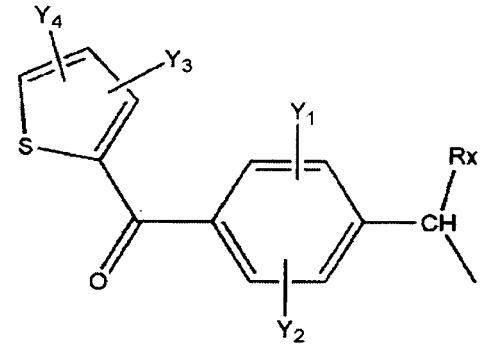
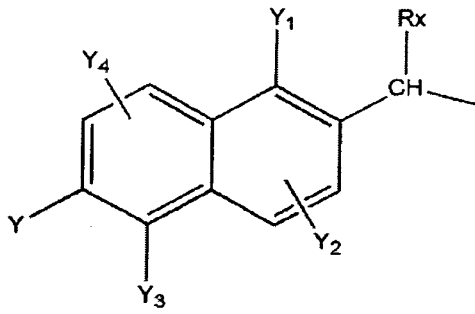


## Estrutura 1

no qual, R representa uma cadeia simples ou ramificada  $-(\text{CH}_2)_n$ ,  $n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, \dots$ , em  $-(\text{CH}_2)_n$ , qualquer  $\text{CH}_2$  pode ser substituído por O, S,  $\text{NR}_8$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{C} \equiv \text{C}$ , CHR, CR R, resíduos arila ou heteroarila, ou quaisquer outros meios que sejam farmacologicamente aceitáveis; R ou R representa H, um de qualquer alquila, alquioxila, alquenila, perfluoroalquila, haleto de alquila ou resíduos alquinila tendo de 1 a 12 átomos de carbono, porções arila ou heteroarila, em que, qualquer CH pode ser substituído por O, S,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{C} \equiv \text{C}$ , CHR, CR R, porções arila ou heteroarila, ou quaisquer outras porções que sejam farmacologicamente aceitáveis; X representa O, NH,  $\text{NR}_8$ , S, ou nenhum;  $\text{R}_8$  representa H, OH, Cl, F, Br, I, um de quaisquer resíduos alquila, alquioxila, alquenila, perfluoroalquila, haleto de alquila ou alquinila tendo de 1 a 12 átomos de carbono, porções arila ou heteroaril; R representa H, OH, Cl, F, Br, I, uma de quaisquer resíduos alquila, alquioxila, alquenila, perfluoroalquila, haleto de alquila ou alquinila tendo 1 a 12 átomos de carbono, porções arila ou heteroaril; HA representa nenhum, HCl, HBr, HF, HI, HOAc, ácido cítrico, ou quaisquer ácidos que sejam farmacologicamente aceitáveis. Todos os grupos R, R, R, R, R ou  $-(\text{CH})$  são cadeias ramificadas ou simples e poderá incluir C, H, O, Cl, Br, F, I, P, S, N ou quaisquer outros átomos que sejam farmacologicamente aceitáveis e possam ter ligações simples, duplas ou/e triplas; todos os grupos R,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  ou  $-(\text{CH}_2)_n$  podem ser aquiral ou quiral, se um grupo for quiral, poderá ter um ou mais centros quiral e poderá ser um enantiômero simples (R) ou (S) ou a mistura de enantiômeros (R) e (S); Ari- representa, mas não está limitado a:

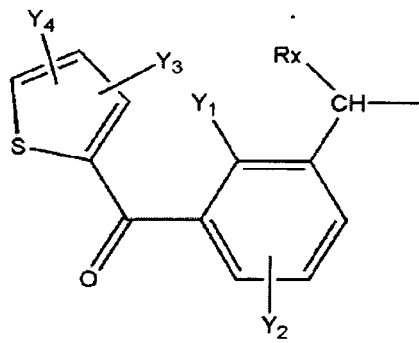
## Químico 2

5

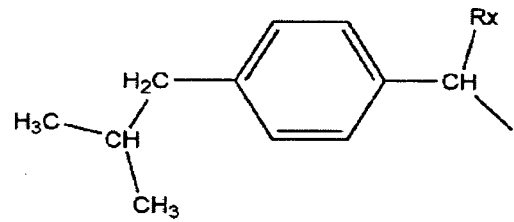


## Químico 3

10

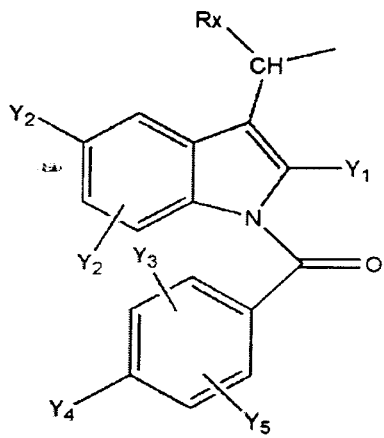


15

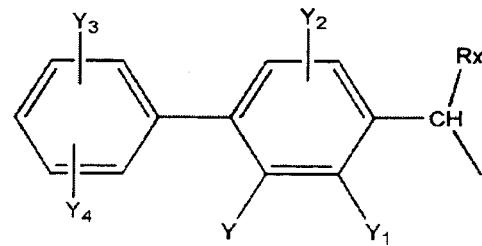


## Químico 4

20

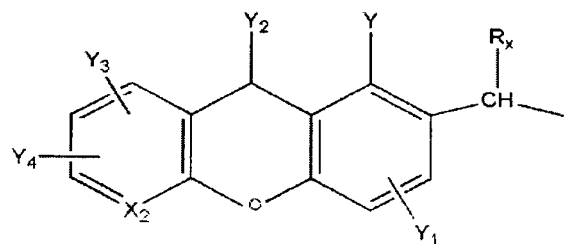
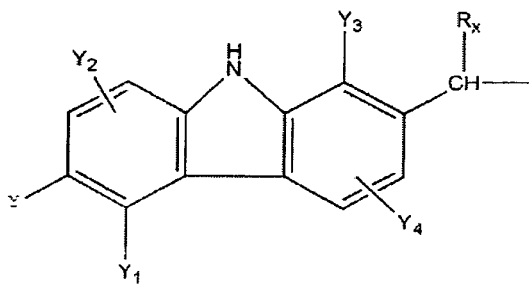


25

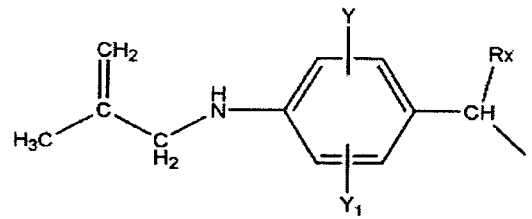
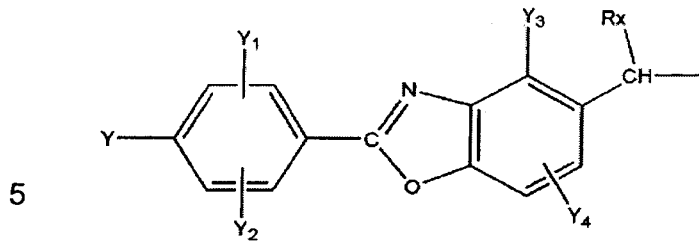


## Químico 5

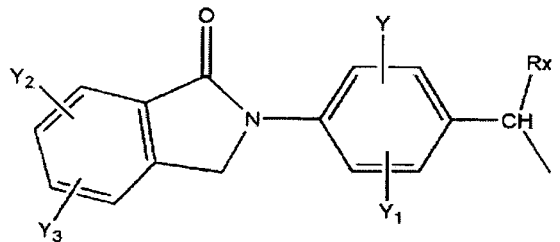
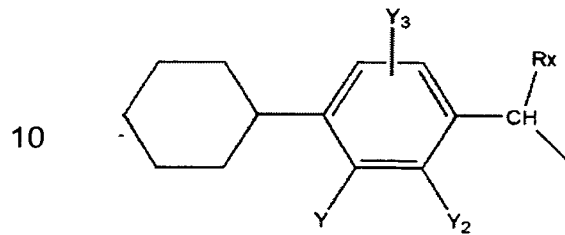
30



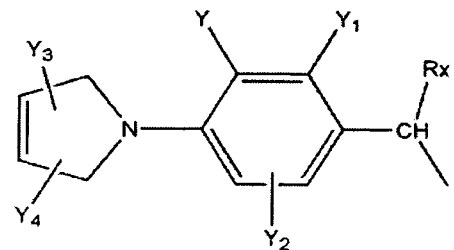
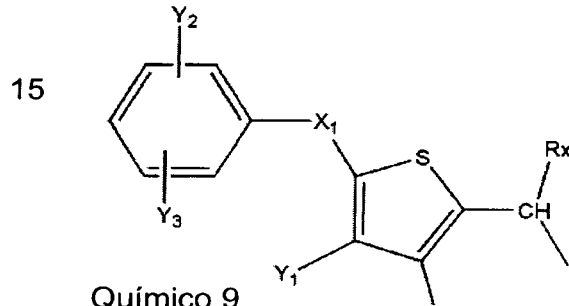
Químico 6



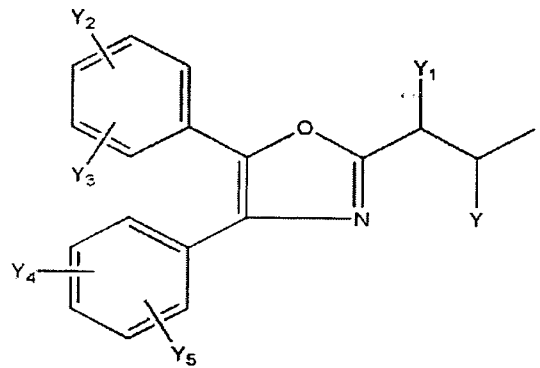
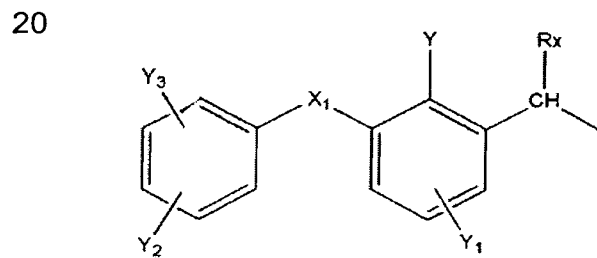
Químico 7



Químico 8

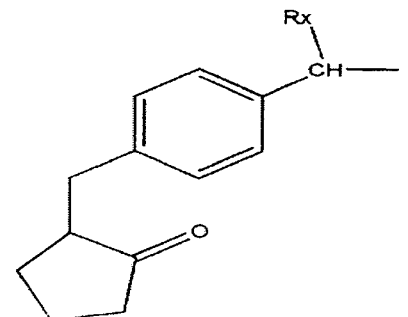
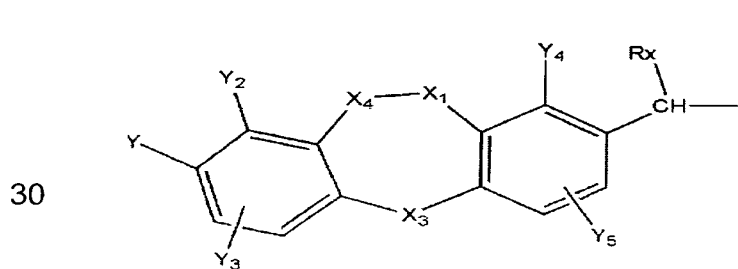


Químico 9

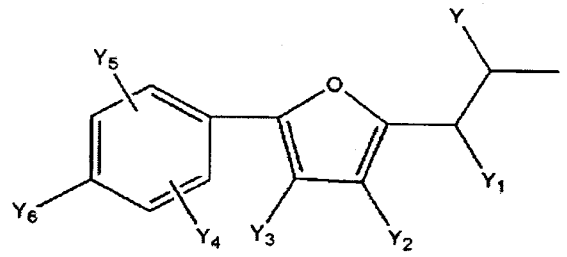
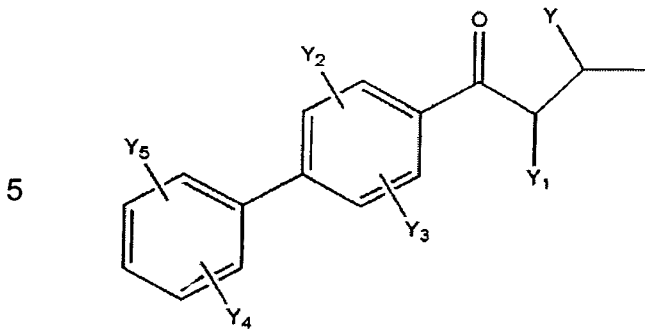


25

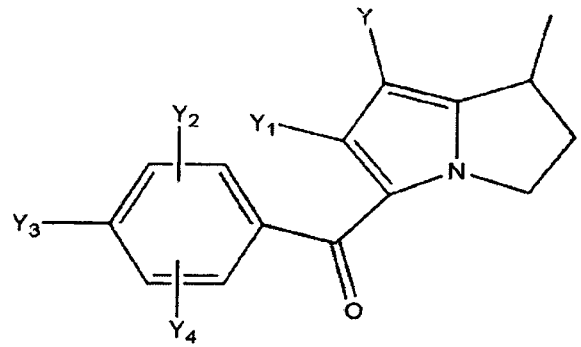
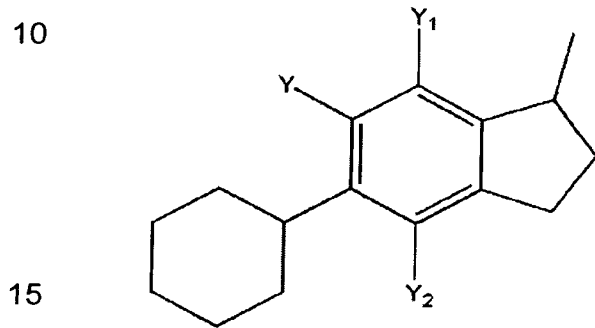
Químico 10



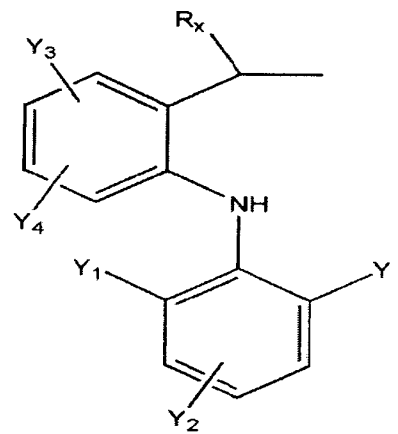
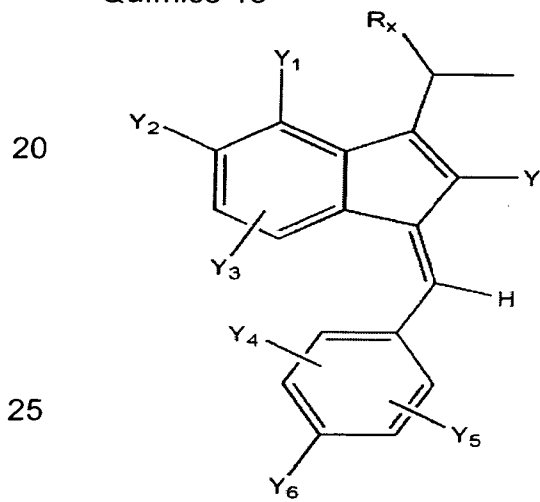
Químico 11



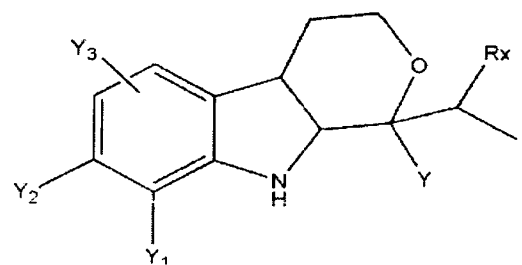
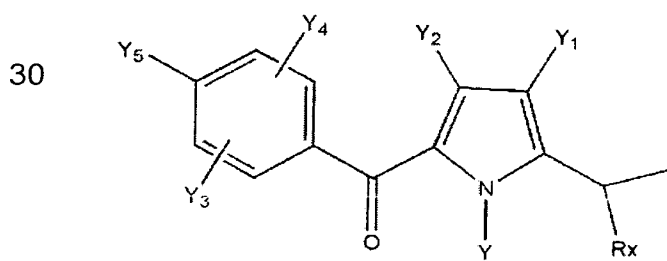
Químico 12



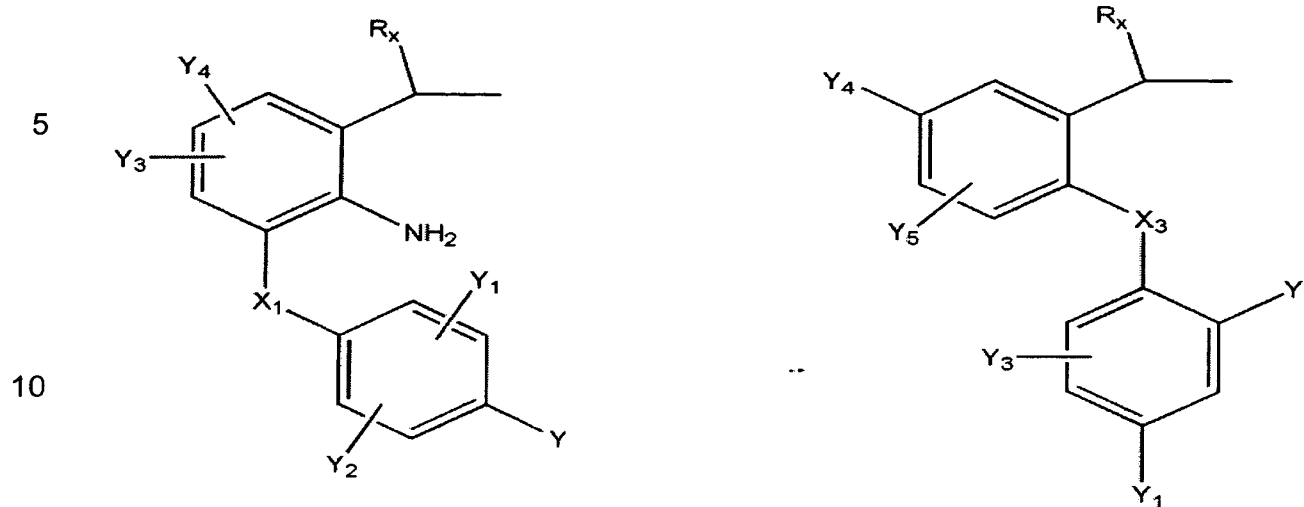
Químico 13



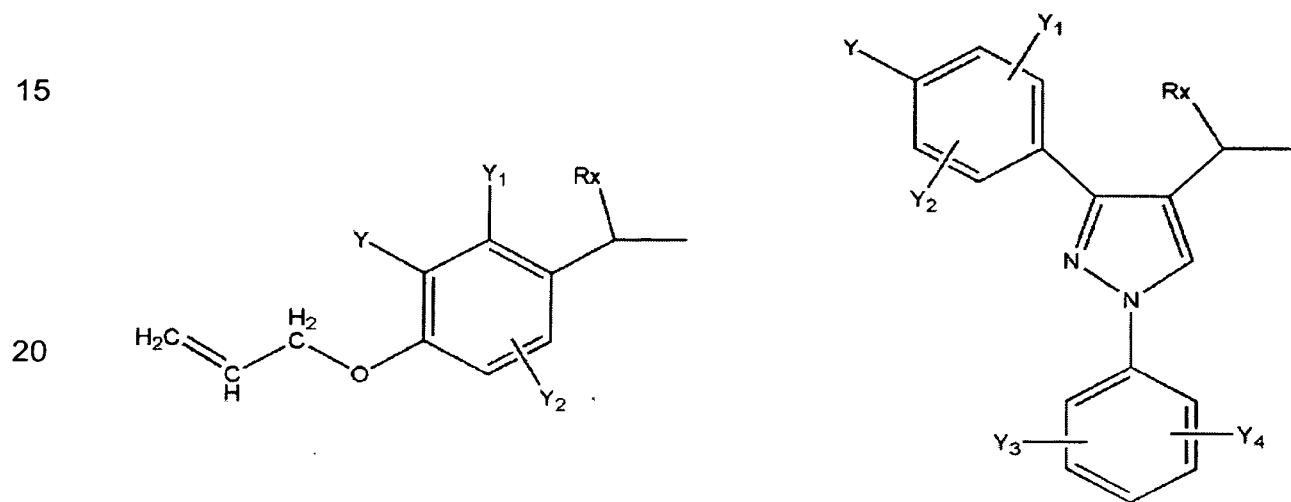
Químico 14



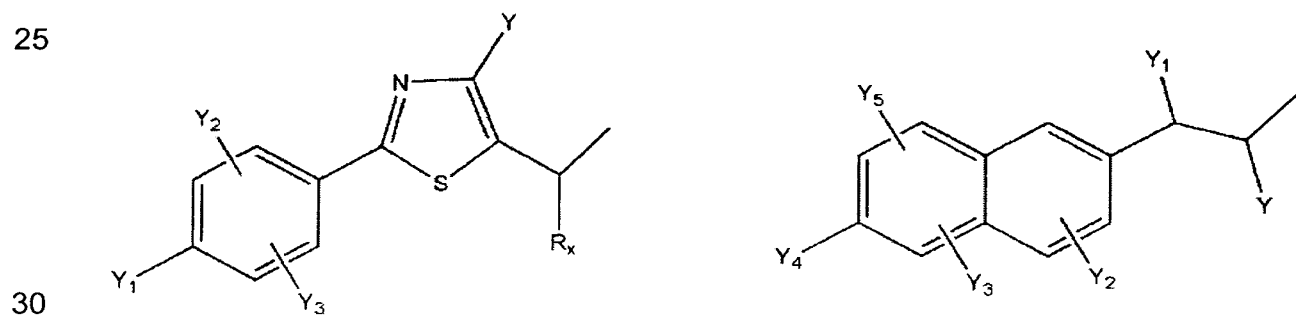
Químico 15



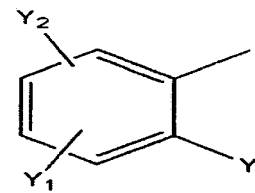
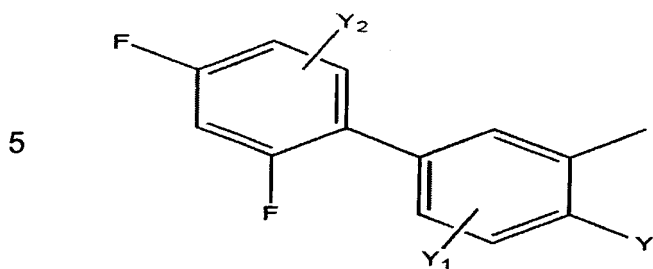
Químico 16



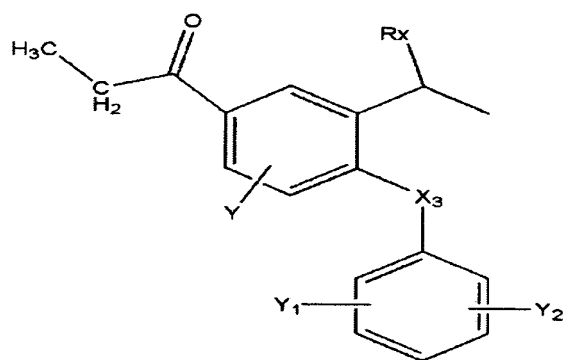
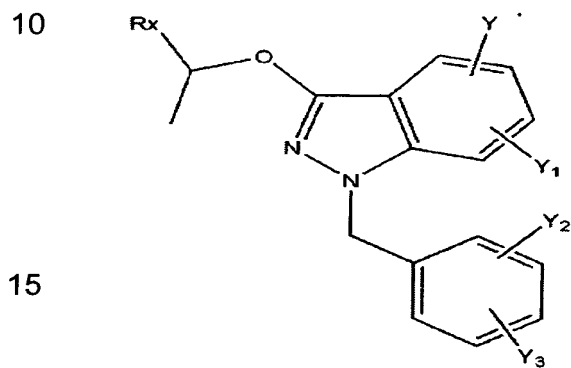
Químico 17



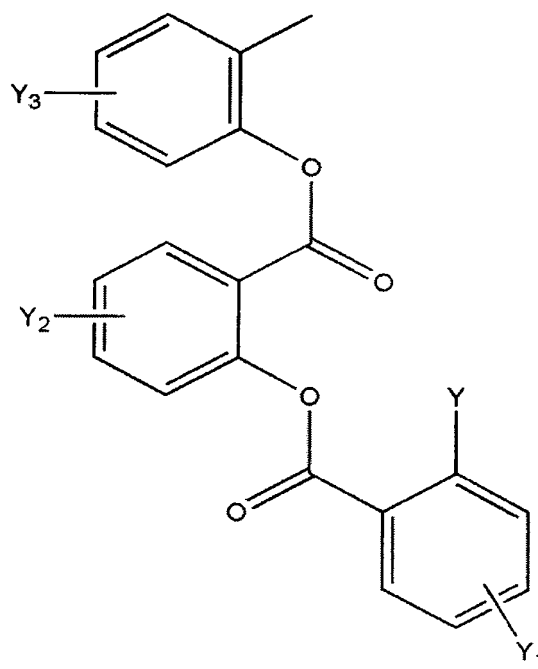
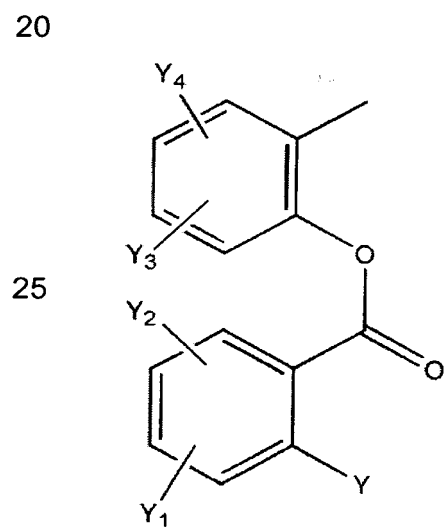
## Químico 18

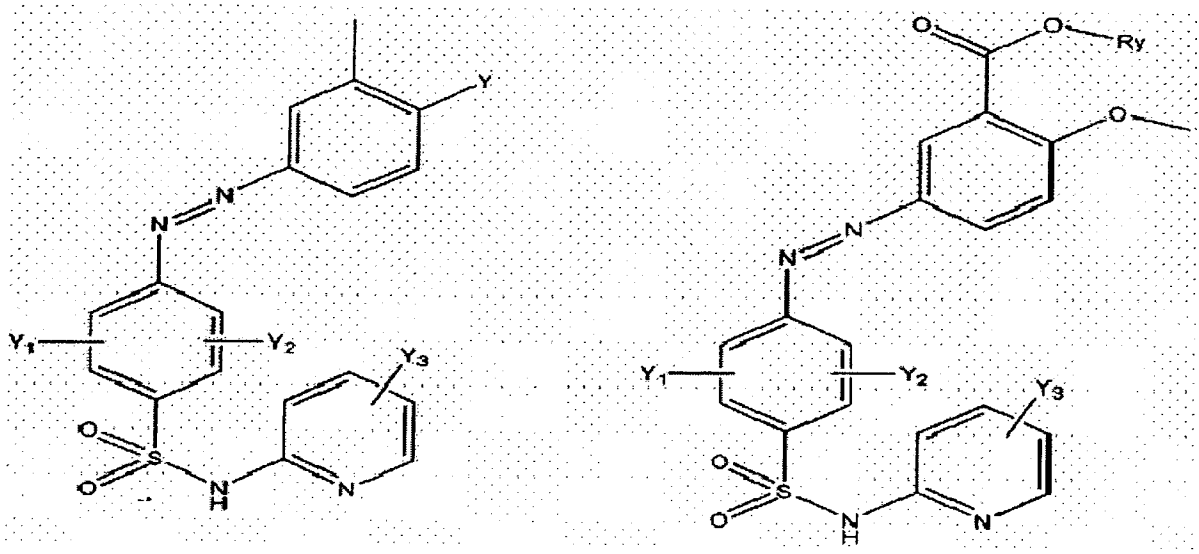


## Químico 19

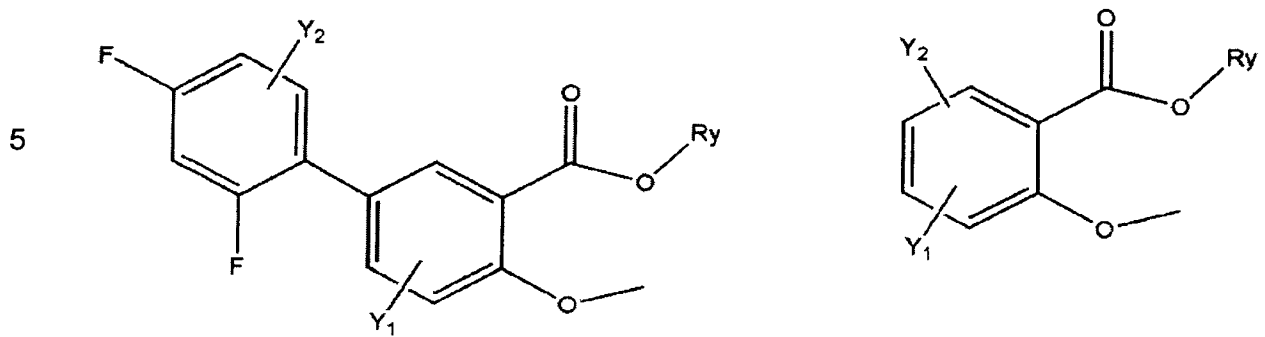


## Químico 20

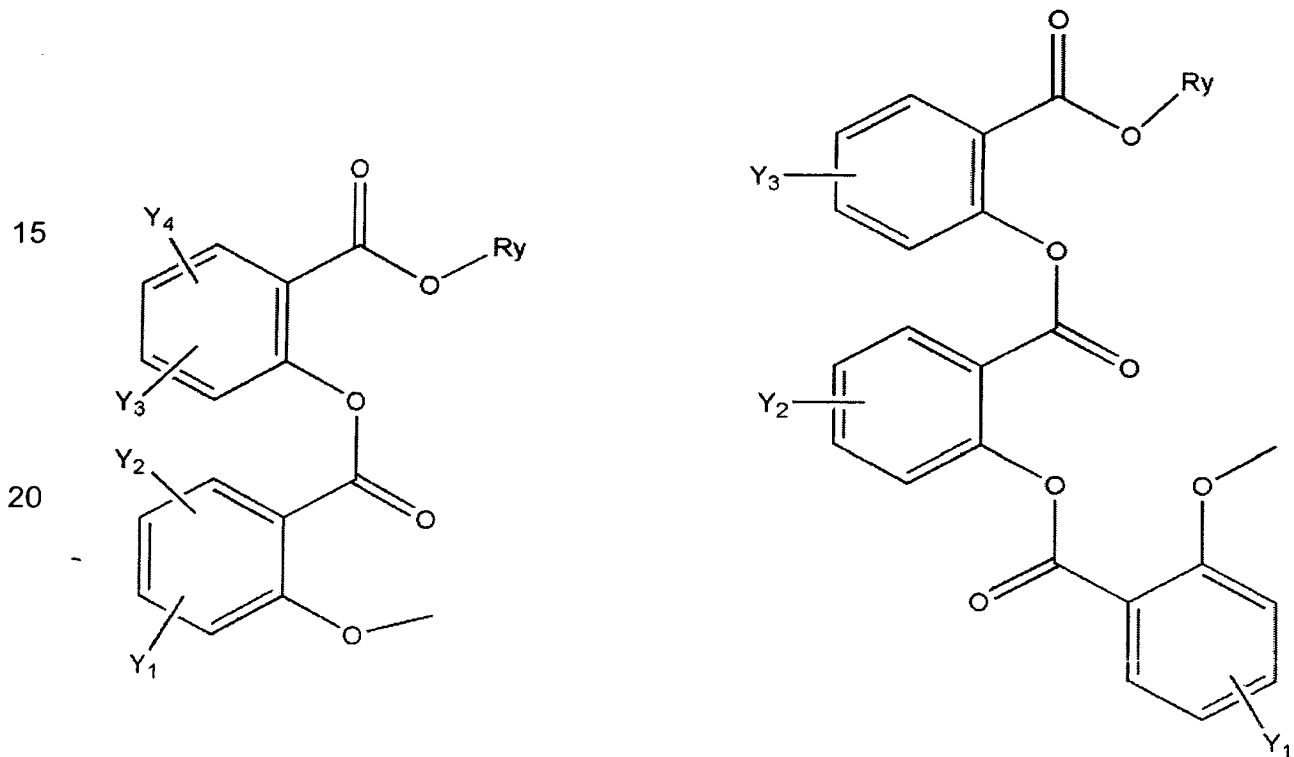




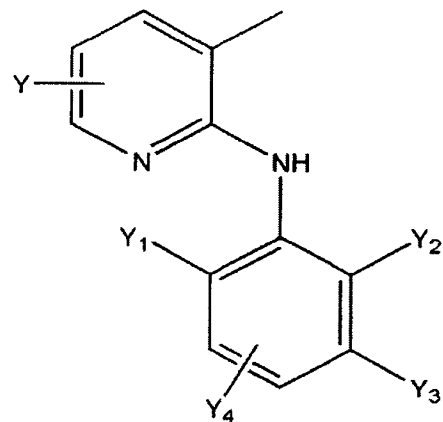
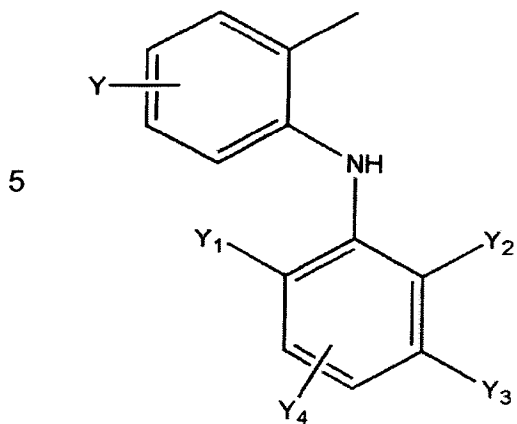
Químico 22



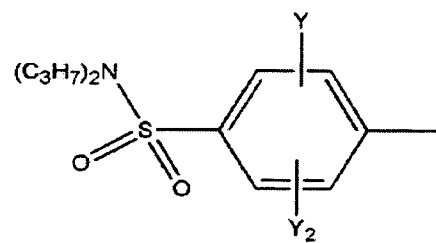
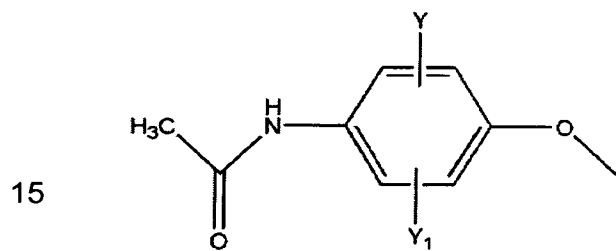
10 Químico 23



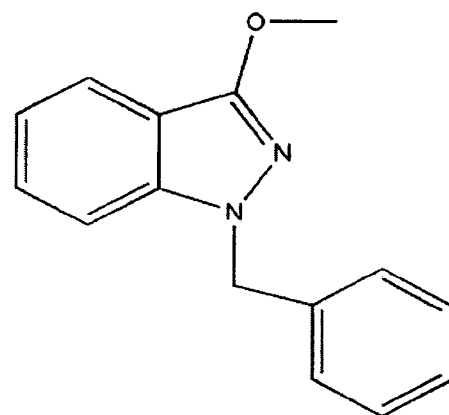
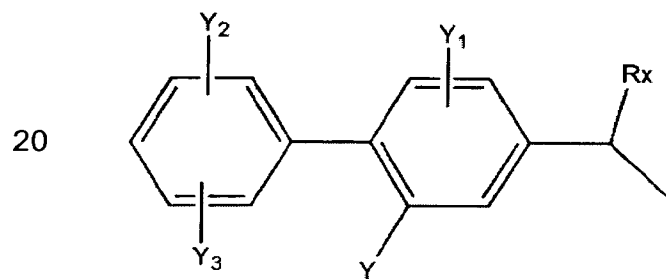
Químico 24



Químico 25

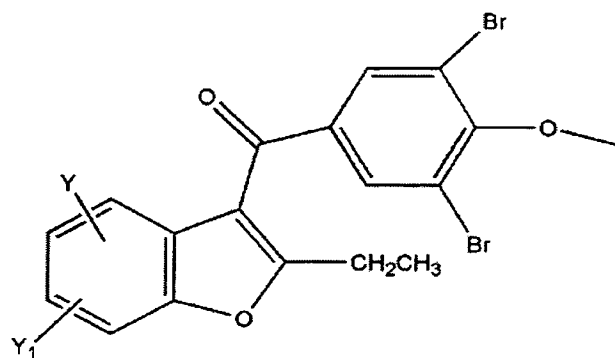
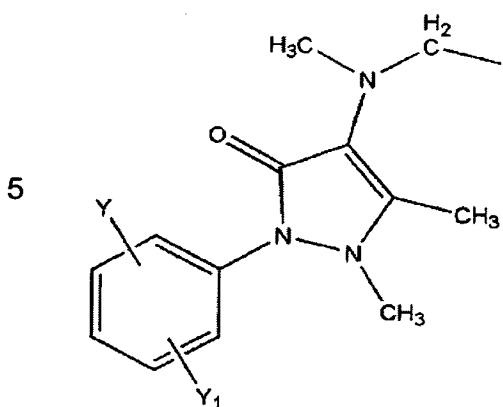


Químico 26

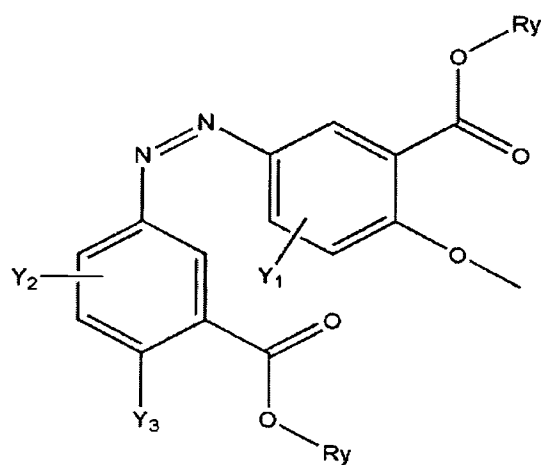
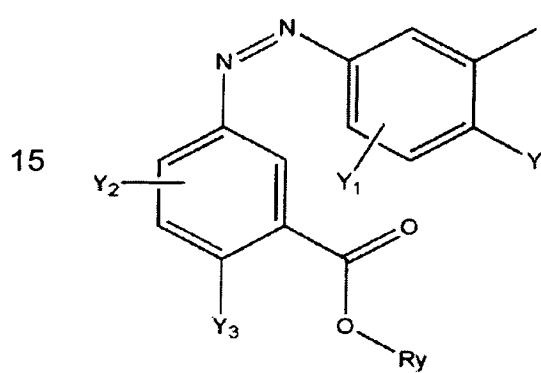


25

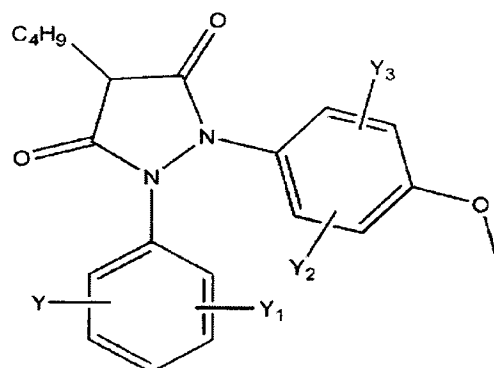
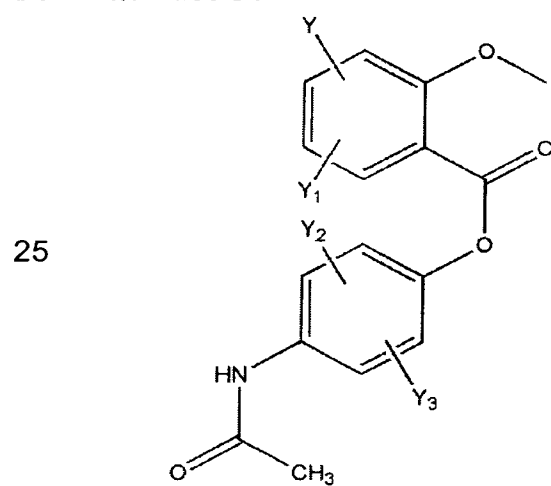
Químico 27



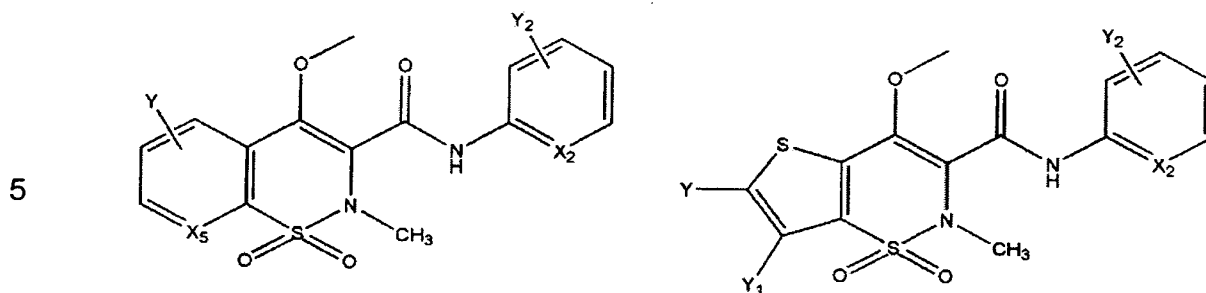
10 Químico 28



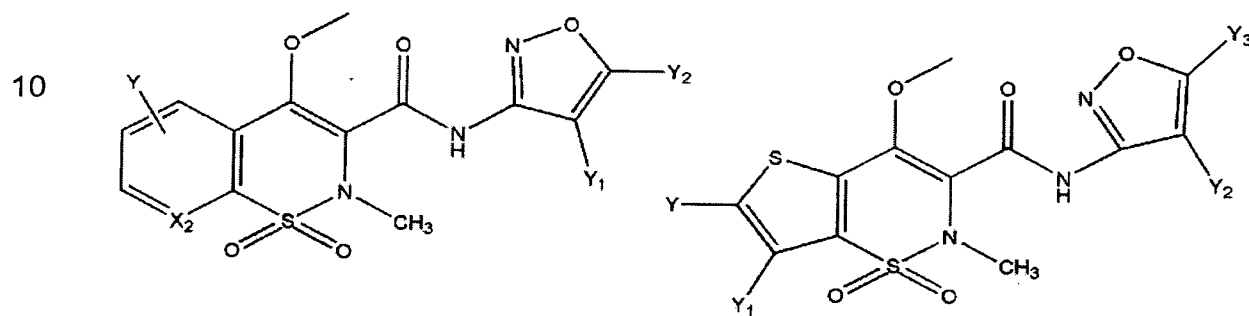
20 Químico 29



Químico 30

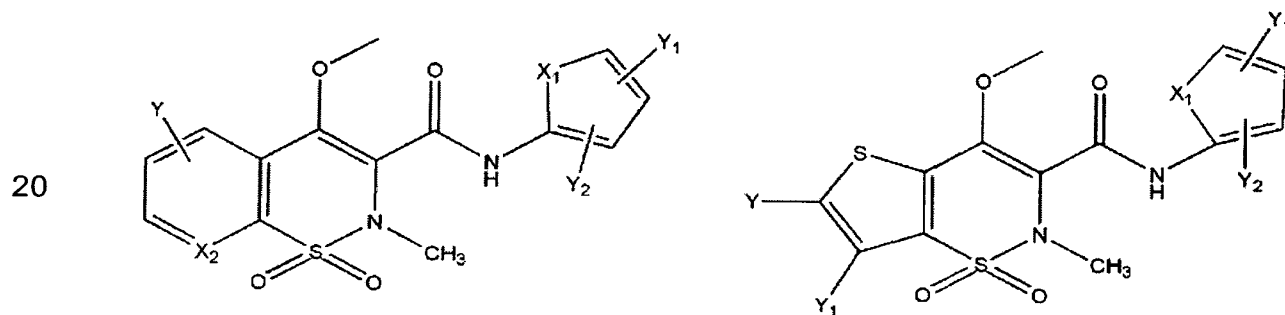


Químico 31

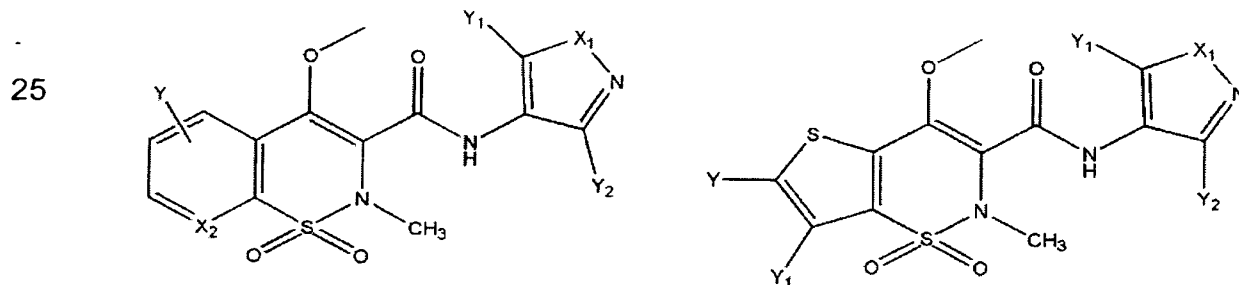


15

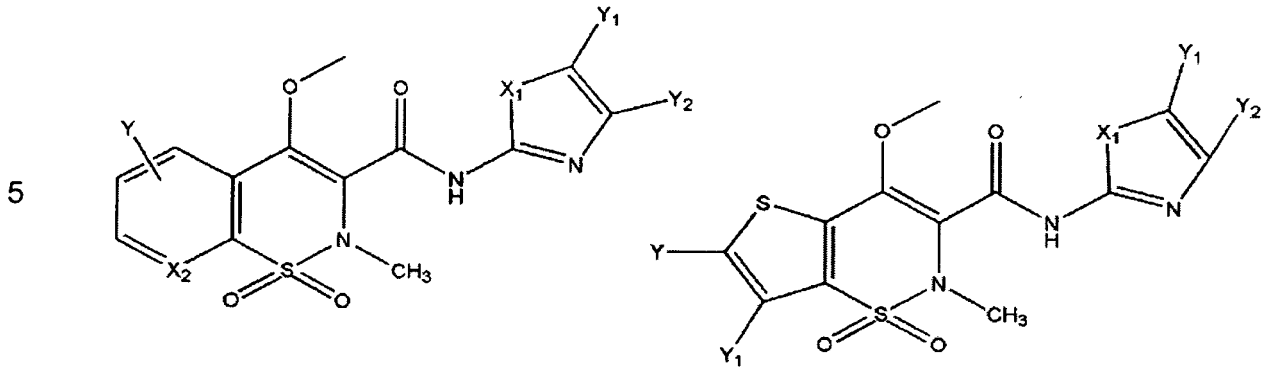
Químico 32



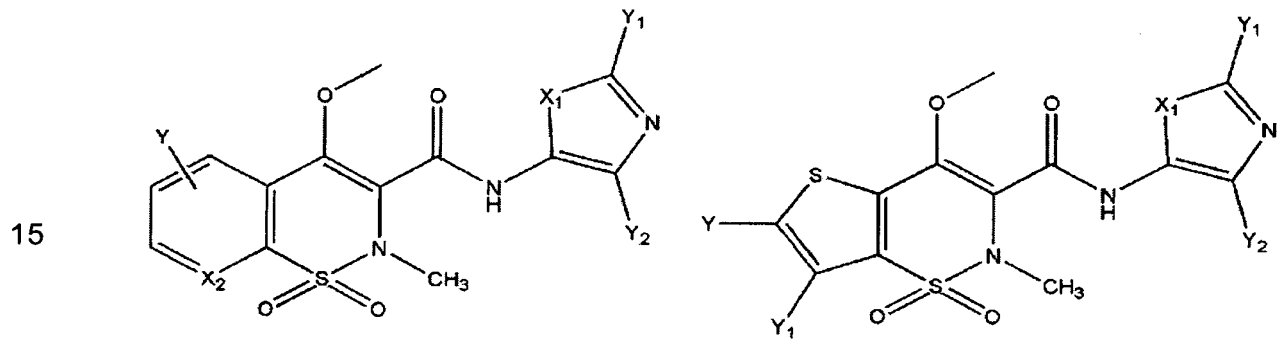
Químico 33



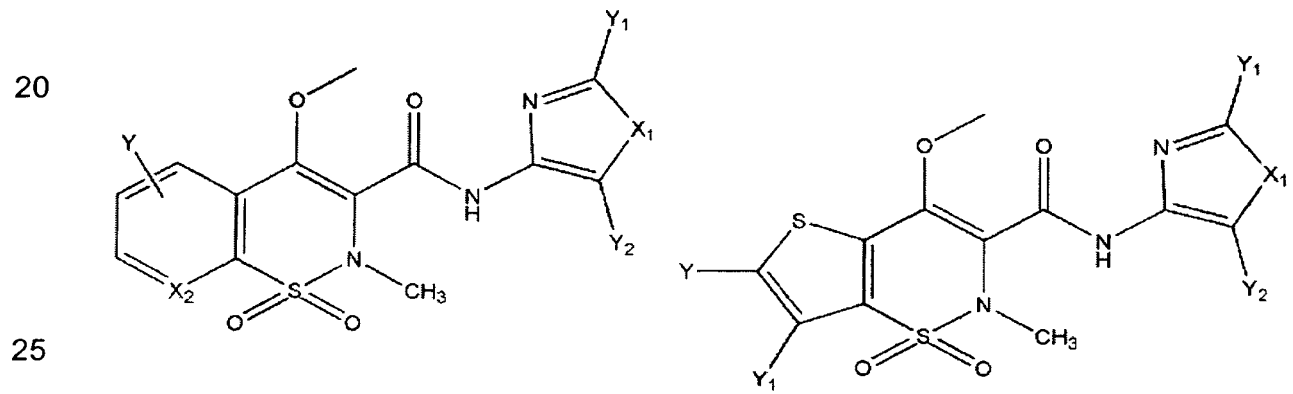
## Químico 34



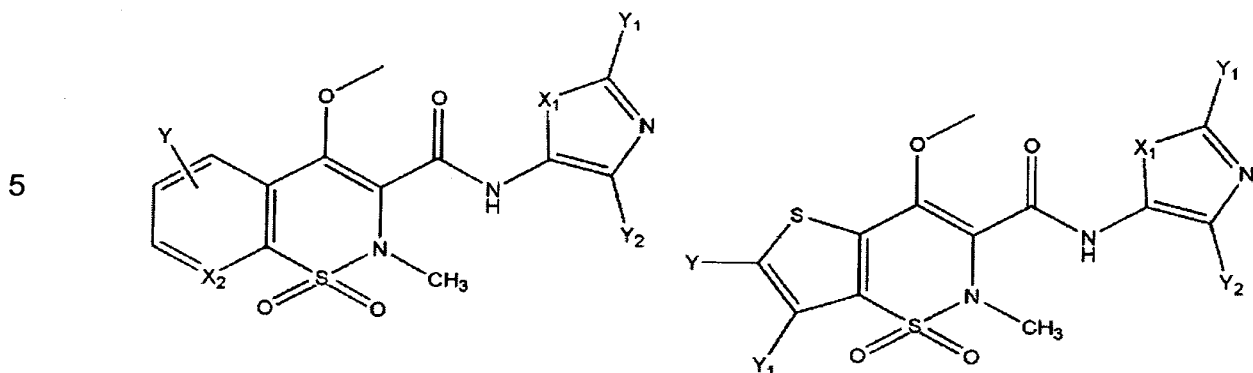
## 10 Químico 35



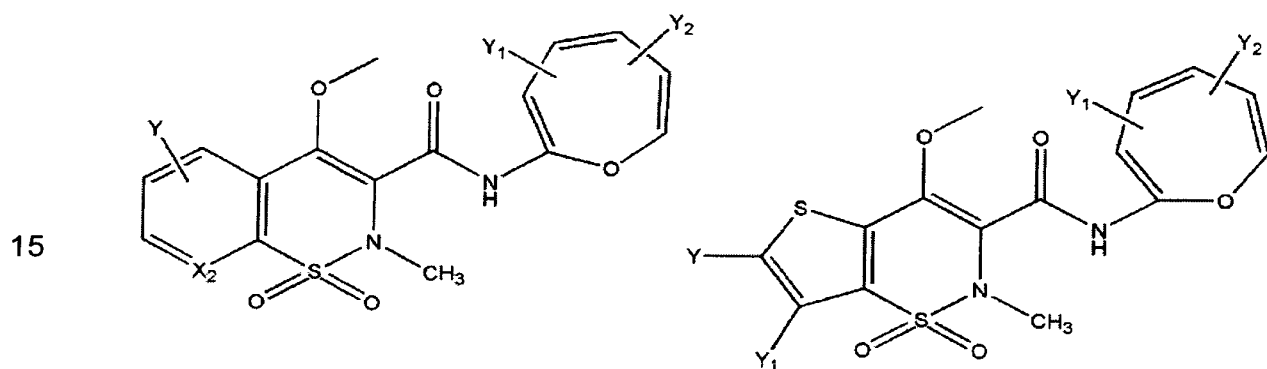
## Químico 36



## Químico 37



## 10 Químico 38

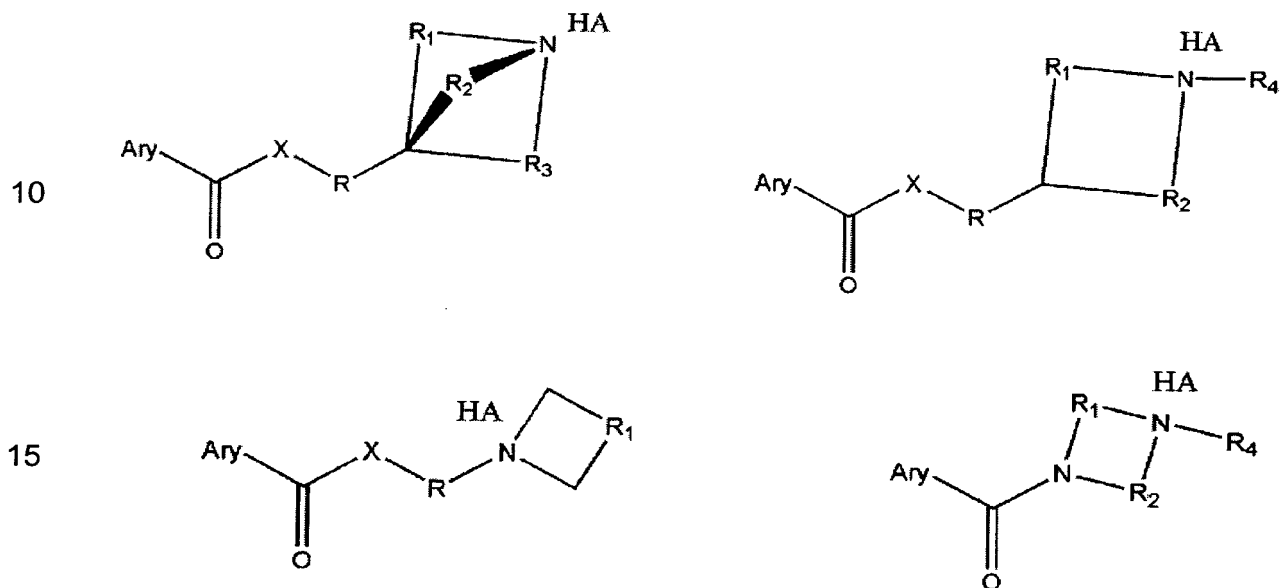


em que,  $R_x$  representa H,  $CH_3$ ,  $CH_3O$ , OH,  $CH_3CH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , Cl, F, Br, I;  $R_y$  representa H, um de quaisquer resíduos alquila, alquioxila, alqueni-  
 20 la, perfluoroalquila, haleto de alquila ou alquinila tendo 1 a 12 átomos carbono, porções arila ou heteroaril;  $X_1$  ou  $X_4$  representa  $CH_2$ , S, O, NH, ou CO;  $X_2$  ou  $X_5$  representa CH,  $CR_8$ , ou N;  $X_3$  representa O, S, NH, ou  $NR_8$ ; Y,  $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$  ou  $Y_6$  representa independentemente H, HO,  $CH_3COO$ ,  $R_yCOO$ , HS,  $NO_2$ , CN,  $CH_3COS$ ,  $NH_2$ ,  $CH_3CONH$ ,  $R_yCONH$ ,  $CH_3$ ,  $CH_3CH_2$ ,  
 25  $C_3H_7$ ,  $C_4H_9$ ,  $CH_3O$ ,  $CH_3CH_2O$ ,  $C_3H_7O$ , Cl, F, Br, I,  $CH_3S$ ,  $CHF_2O$ ,  $CF_3O$ ,  $CF_3CF_2O$ ,  $C_3F_7O$ ,  $CF_3$ ,  $CF_3CF_2$ ,  $C_3F_7$ ,  $C_4F_9$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $R_ySO_2$ ,  $CH_3SO$ ,  $R_ySO$ ,  $CH_3CO$ ,  $CH_3CH_2CO$ ; qualquer Ari- pode ser aquiral ou quiral; se um Ari-  
 for quiral, poderá ter um ou mais centros quiral e poderá ser um enantiômero  
 simples (R) ou (S) ou uma mistura de enantiômeros (R) e (S).

30 Descobriu-se que a função do grupo amina primário, secundário ou terciário é apenas ajudar o fármaco a passar através das barreiras da pele, membrana, hemato-encefálica, sangue-leite, e outras, por isso o grupo

amina primário, secundário ou terciário pode ser qualquer tipo de estruturas que não sejam tóxicas e não interfiram com as atividades biológicas do fármaco precursor. Por isso concebeu-se e preparou-se diferentes tipos de grupos amina para esta propriedade. Os novos profármacos de NSAIAs têm as fórmulas gerais (2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 2a, 2b, 2c, ou 2d" .

## Químico 39



## Estrutura 2c Estrutura 2d

em que, R representa uma cadeia ramificada ou simples - (CH)<sub>n</sub> -, em que n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10..., em - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -, qualquer CH<sub>2</sub> pode ser substituído por resíduos O, -S, CH=CH, C≡C, CHR<sub>6</sub>, CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, arila ou heteroarila, ou outros sistemas em anel; R<sub>1</sub> representa uma cadeia ramificada ou simples, - (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>, em que a=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10..., em - (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub> -, qualquer CH<sub>2</sub> pode ser substituído por resíduos O, S, CH=CH, C≡C, CHR<sub>6</sub>, CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, arila ou heteroarila, ou outros sistemas em anel; R<sub>2</sub> representa uma cadeia ramificada ou simples - (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub> -, em que b=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10..., em - (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub> -, qualquer CH<sub>2</sub> pode ser substituído por resíduos O, S, CH=CH, C≡C, CHR<sub>6</sub>, CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, arila ou heteroarila, ou outros sistemas em anel; R<sub>3</sub> representa uma cadeia ramificada ou simples, -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub> -, em que C=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ..., em -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub> -, e qualquer CH<sub>2</sub> pode ser substituído por resíduos O, S, CH=CH, C≡C, CHR<sub>6</sub>, CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, arila ou heteroarila, ou outros sistemas em anel; R<sub>4</sub> representa H, um de quaisquer resí-

duos alquila, alquilóxi, alquenila, perfluoroalquila, haleto de alquila, ou alqui-  
 nila, tendo 1 a 12 átomos de carbono, porções arila ou heteroarila, em que,  
 qualquer CH pode ser substituído por resíduos O, S, CH=CH, C≡C, CHR<sub>6</sub>,  
 CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, porções arila ou heteroarila, ou quaisquer outras porções em anel;  
 5 R<sub>5</sub> representa H, um de quaisquer resíduos alquila, alquilóxi, alquenila, per-  
 fluoroalquila, haleto de alquila, ou alquinila, tendo 1 a 12 átomos de carbono,  
 porções arila ou heteroarila, em que, e qualquer CH<sub>2</sub> pode ser substituído  
 por resíduos O, S, CH=CH, C≡C, CHR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>R<sub>6</sub>, porções arila ou heteroarila,  
 ou outras porções em anel; R<sub>6</sub> representa H, um de quaisquer resíduos al-  
 10 quila, alquilóxi, alquenila, perfluoroalquila, haleto de alquila, ou alquinila, ten-  
 do 1 a 12 átomos de carbono, porções arila ou heteroarila, em que, qualquer  
 CH<sub>2</sub> pode ser substituído por resíduos O, S, CH=CH, C≡C, CHR<sub>7</sub>, CR<sub>7</sub>R<sub>5</sub>  
 porções arila ou heteroarila, ou outras porções em anel; R<sub>7</sub> representa H, um  
 de quaisquer resíduos alquila, alquilóxi, alquenila, perfluoroalquila, haleto de  
 15 alquila, ou alquinila, tendo 1 a 12 átomos de carbono, porções arila ou hete-  
 roarila, em que, qualquer CH<sub>2</sub> pode ser substituído por resíduos O, S,  
 CH=CH, C≡C, CHR<sub>6</sub>, CR<sub>6</sub>R<sub>5</sub> porções arila ou heteroarila, ou outras porções  
 em anel; X, representa nenhum, O, NH, NR<sub>6</sub>, ou S; Ari- na fórmula geral (2a,  
 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 2a, 2b, 2c, ou 2d" são definidos como o mesmo ari-  
 20 que na fórmula geral (1) "estrutura 1"; HA representa nenhum, HCl, HBr, HF,  
 HI, HOAc, ácido cítrico, ou quaisquer ácidos que sejam farmacologicamente  
 aceitáveis. Todos os grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- são ca-  
 deias ramificadas ou simples e podem incluir C, H, O, Cl, Br, F, I, P, S, N ou  
 quaisquer outros átomos que sejam farmacologicamente aceitáveis e podem  
 25 ter ligações simples, duplas ou/e triplas; todos os grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>,  
 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- podem ser aquiral ou quiral; se um grupo for quiral,  
 poderá ter um ou mais centros quiral e poderá ser um enantiômero simples  
 (R) ou (S) ou a mistura de enantiômeros (R) e (S).

A absorção do fármaco, seja a partir do trato gastrointestinal ou  
 30 outros locais, requer a passagem do fármaco em uma forma molecular atra-  
 vés da barreira de membranas. O fármaco deve primeiro dissolver-se, e se o  
 fármaco possuir as propriedades biofarmacêuticas desejáveis, passará de

uma região de elevada concentração para uma região de baixa concentração através da membrana para o sangue ou circulação geral. Todas as membranas biológicas contêm lipídios como os principais constituintes. As moléculas que desempenham as funções dominantes na formação das membranas todas têm grupos principais altamente polares contendo fosfato, e, na maioria dos casos, duas caudas de hidrocarboneto altamente hidrofóbicas. As membranas têm duas camadas, com os grupos principais hidrofílicos voltados para fora, para a região aquosa em qualquer dos lados. Os fármacos muito hidrofílicos não conseguem passar a camada hidrofóbica da membrana e os fármacos muito hidrofóbicos ficarão na camada hidrofóbica como parte da membrana devido às suas semelhanças e não conseguem entrar no citosol no interior com eficácia.

Um objetivo desta invenção é evitar os efeitos secundários dos NSAIA's, aumentando a solubilidade dos NSAIA's no suco gástrico o que irá torná-los administráveis oralmente e a taxa de penetração dos NSAIA's através da barreira da pele e das membranas o qual o tornará administrável transdermicamente (aplicação tópica). O objetivo mais importante desta invenção é a concepção de profármacos de NSAIA's que consigam penetrar na pele, na membrana celular, especialmente nas células cerebrais e membranas celulares nervosas, muito eficazmente e permanecer na circulação geral muito menos tempo, logo terão dezenas ou centenas de vezes mais potência que os fármacos precursores, sendo apenas necessário alguns décimos ou centésimos da dosagem normal do fármaco e muito menos efeitos secundários serão causados. Isto irá beneficiar não apenas a liberação transdérmica do fármaco, mas também qualquer outro sistema de liberação do fármaco (tal como oral, subcutâneo, intravenoso, inalação, e nasal) e pode tratar muitas condições que não podem ser tratadas pelos seus fármacos precursores. Estes novos profármacos de NSAIA's têm duas funções estruturais em comum: têm uma porção lipofílica e um grupo amina primário, secundário ou terciário que existe na forma protonada (parte hidrofílica) em um pH fisiológico. Este equilíbrio hidrofílico-lipofílico é necessário para a passagem eficiente através da barreira da membrana [Susan Milosovich, *et al.*, J.

Pharm. Sci., 82, 227(1993)]. Os grupos amino carregados positivamente aumentam grandemente a solubilidade do fármaco em água. A carga positiva no grupo amina destes profármacos será ligada à carga negativa no fosfato principal do grupo da membrana. Logo, a concentração local da membrana exterior ou pele será muito elevada e facilitará a passagem destes profármacos de uma região de elevada concentração para uma região de baixa concentração. Esta ligação perturbará a membrana um pouco, e poderá possibilitar algum espaço para a porção lipofílica do profármaco. Quando as moléculas da membrana se movem, a membrana pode "estalar" um pouco devido à ligação do profármaco. Isto deixará o profármaco inserir-se na membrana. Em um pH 7,4, apenas cerca de 99% do grupo amina é protonado. Quando o grupo amina não é protonado, a ligação entre o grupo amina do profármaco e o grupo fosfato líder da membrana será desassociada, e o profármaco entrará na membrana completamente. Quando o grupo amina do profármaco gira para o outro lado da membrana e por isso se torna protonado, então o profármaco é puxado para o citosol, uma solução ou suspensão aquosa semilíquida concentrada. Devido à curta estada no trato GI (Gastrointestinal), os profármacos não causarão dano celular na mucosa gástrica. As taxas de penetração dos novos profármacos através da pele humana foram medidas *in vitro* utilizando células de Franz modificadas, as quais foram isoladas do tecido da pele humana (de 360 a 400  $\mu\text{m}$  de espessura) das áreas anterior e posterior da coxa. O fluido de recepção consistiu em 10 ml de soro da albumina bovina a 2% em soro fisiológico normal e foi agitado a 600 rpm. As quantidades cumulativas dos profármacos e fármacos que entram na pele versus tempo foram determinados por um método específico de cromatografia líquida de elevado desempenho. Os valores de fluxo aparente dos profármacos de NSAIAs são de 0,1 a 50  $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ . Os resultados sugerem que o profármaco se difunde através da pele humana pelo menos uma centena de vezes mais rápido que os seus fármacos precursores. Os resultados sugerem que uma carga positiva no grupo dialquiaminoetila tem uma função muito importante na passagem do fármaco através da barreira da membrana e da pele.

Os novos profármacos de NSAIAs conseguem penetrar a barreira da pele, do hemato-encefálica, e do sangue-leite. As taxas de penetração *in vivo* dos profármacos e seus fármacos precursores através da pele de ratos intactos foram comparadas. O doador consistiu em 20% de profármacos ou seus fármacos precursores em 1 ml de etanol aplicado em cerca de 5 cm de área nos dorsos dos ratos (-200 g). Após 4 horas, os ratos foram mortos, e 5 ml de metanol foram adicionados a 1 ml de sangue, 1g de fígado, 1g de rim, ou 1g de cérebro (fígado, rim ou cérebro foram lavados com pH 7.2 tampão por três vezes) e as misturas foram homogeneizadas. As amostras foram então centrifugadas durante 5 minutos e analisadas utilizando HPLC. Os resultados são mostrados nas tabelas de 1 a 5.

tabela 1. Distribuição de sal de acetilsalicilato de dietilaminoetila ácido acetilsalicílico (P-1) e seus metabólitos em tecidos do corpo e no plasma de ratos.

15 tabela 1

Profármaco ou metabólito	Plasma	Fígado	Rim	Cérebro
P-1	30 ±10 [ µg/ml]	15 ±8 µg/g	25±6 µg/g	15 ±6 µg/g
Aspirina	25 ±8 [ µg/ml]	13±8 µg/g	20±6 µg/g	15 ±5 µg/g
Ácido salicílico	80 ±10 [µg/ml]	30±8 µg/g	45±6 µg/g	3 0±6 µg/g

20

tabela 2. Distribuição de acetato de 1-piperidinapropila 2[(2,6-diclorofenil)amino]benzeno. AcOH (P-2) e seu metabólito em tecidos do corpo e no plasma de ratos.

25

tabela 2

Profármaco ou metabólito	Plasma	Fígado	Rim	Cérebro
P-2	40 ± 10 µg/ml	22 ±8 µg/g	20±6 µg/g	25±6 µg/g
diclofenaco	75± 8 µg/ml	25±8 µg/g	48±6 µg/g	40 ±5 µg/g

30

tabela 3. Distribuição de 2-(3-benzoilfenila) propionato de 1-pirrolidinapropila.AcOH (P-3) e seu metabólito em tecidos do corpo e no plasma de ratos.

tabela 3

Profármaco ou metabólito	Plasma	Fígado	Rim	Cérebro
P-3	35 ±8 µg/ml	22 ±8 µg/g	25±6 µg/g	20±6 µg/g
cetoprofeno	70 ±8 µg/ml	32±8 µg/g	4 5±6 µg/g	35 ±5 µg/g

tabela 4. Distribuição de 2-(3-fenoxifenil)propionato de 4-piperidinametil. AcOH (P-4) e seu metabólito em tecidos do corpo e no plasma de ratos.

tabela 4

Profármaco ou metabólito	Plasma	Fígado	Rim	Cérebro
P-4	32 ±8 µg/ml	20 ±8 µg/g	20±6 µg/g	20±6 µg/g
fenoprofeno	80 ±8 µg/ml	38±8 µg/g	48±6 µg/g	45 ±5 µg/g

tabela 5. Distribuição de 2-(P-isobutilfenila) propionato de 3-piperidinametil. AcOH (P-5) e seu metabólito em tecidos do corpo e no plasma de ratos.

tabela 5

Profármaco ou metabólito	Plasma	Fígado	Rim	Cérebro
P-5	40 ±8 µg/ml	25 ±8 µg/g	30±6 µg/g	25±6 µg/g
Ibuprofeno	70 ±8 µg/ml	35±8 µg/g	45±6 µg/g	35 ±5 µg/g

Foram depois aplicados 20% de aspirina, diclofenaco, cetoprofeno, fenoprofeno, ou ibuprofeno em 1 ml de etanol, em cerca de 5 cm de área no dorso dos ratos. Após 4 horas, os ratos foram sacrificados, e 5 ml de

metanol foram adicionados a 1 ml de sangue, 1g de fígado, 1g de rim, ou 1g de cérebro (o fígado, rim ou cérebro foram lavados com pH 7.2 tampão por três vezes) e as misturas foram homogeneizadas. Nenhum destes fármacos foi encontrado em qualquer dos tecidos do rato ou plasma. Os resultados mostram que os profármacos de NSAIAs conseguem penetrar na barreira da pele, do hemato-encefálica, e outras barreiras membranares em uma taxa muito elevada, mas os NSAIAs precursores não conseguem penetrar na barreira da pele em uma quantidade detectável.

Os profármacos da fórmula geral (1) "estrutura 1" demonstraram atividade anti-inflamatória, analgésica, antipirética e antirreumatisal nas nossas patentes (aplicação internacional N<sup>o</sup>s: PCT/IB2006/052732, PCT/IB2006/052318, PCT/IB2006/052815, PCT/IB2006/052563, PCMB2006/052575, PCT/IB2006/053741, PCT/IB2006/053091, PCT/IB2006/053090, PCT/IB2006/052549). Descobriu-se que os profármacos da fórmula geral (2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 2a, 2b, 2c, ou 2d", demonstraram atividade anti-inflamatória, analgésica, antipirética e antirreumatisal. Os focos principais desta invenção são as novas utilizações dos profármacos de NSAIAs.

A relação entre inflamação e câncer é bem-conhecida. A Dr. Thea D. Tlsty descreve no seu discurso (Keystone Symposia: Inflamação e Câncer, Breckenridge, Colorado, USA, Feb. 27-March 3, 2005) que a ciclooxigenase-2 (COX-2) estimula a atividade da aromatase, angiogênese, proliferação, invasão, e síntese da prostaglandina. O aumento das prostaglandinas leva a uma inibição da apoptose. A aspirina e outros NSAIAs inibem a COX-1 e COX-2. O risco relativo global de câncer colorretal, câncer esofágico, câncer dos ovários ou outros cânceres é reduzido em pessoas que tomam aspirina há muito tempo. No entanto, as células cancerígenas podem modificar a sua estrutura membranar para prevenir que os NSAIAs entrem nas células cancerígenas. Os novos profármacos nesta invenção conseguem penetrar em quaisquer barreiras membranares e podem ser aplicados topicamente na área exterior da pele da localização do câncer e grandes quantidades dos profármacos penetrarão nas células cancerígenas com mui-

to pouca exposição sistêmica.

Para avaliação da atividade antitumoral dos profármacos de NSAIA's, foram xenoenxertadas subcutaneamente células humanas de câncer da mama (BCAP-37, de 2 a 3 mm de tecido tumoral foi utilizado em cada rato) em ratos sem pêlo (BALB, 12 grupos, 7 ratos cada grupo). Após 14 dias, os tumores cresceram até ao tamanho de 50+10 mm (0,05 ml). Então 30 µl de 5% (igual a 1,5 mg dos profármacos) de sal de acetilsalicilato de dietilaminoetil. Ácido acetilsalicílico (P-1, em acetona); 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benzeno acetato de 1-piperidinapropila. AcOH (P-2, em água), 2-(3-benzoilfenila) propionato de 1-pirrolidinapropila. AcOH (P-3, em água), 2-(3-fenoxifenil)propionato de 4-piperidinametila. AcOH (P-4, em água), 2-(p-isobutilfenila) propionato de 3-piperidinametila. AcOH (P-5, em água), 3-acetato de -(p-clorobenzoil)-5-metóxi-2-metilindol de dietilaminoetila. AcOH (P-11a, em água), (Z)-5-flúor-2-metil-1-[(4-metilsulfonil) fenilmetileno] - 1H-indeno-3-acetato de 2-(4-morfolinil)etila. AcOH (P-12, em água), 2-(2,4-diclorofenóxi)benzenoacetato de dietilaminoetila. AcOH (P-19, em água), 2-(8-metil-10, 11-di-hidro-11-oxodibenz(b,f)oxepina-2-il)propionato de dietilaminoetila. AcOH (P-37, em água), 2-[[[(3-(trifluorometil)fenil)amino]benzoato de 1-pirrolidinapropila. AcOH (P-48, em água), 4-N,N-dimetilaminobutirilóxi-2-metil-N-2-piridinil-2H,1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dióxido.HCl (P-51, em acetona) foi aplicado topicamente na área de implantação das células humanas de câncer da mama (perto da perna dianteira) a cada 8 horas. No dia 42, os tamanhos dos tumores são mostrados na tabela 6 e tabela 7.

Na tabela 6, são mostrados os tamanhos dos tumores e o peso do grupo de controle e dos grupos tratados com fármaco de ratos sem pêlo no dia 42.

tabela 6

Profármaco	Controle	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
Tamanho (mm <sup>3</sup> )	800±100	150±50	180±50	200±50	180±50	190±50
Peso	22±2	22±3	22±2	21±3	22±3	23±2

Na tabela 7, são mostrados os tamanhos dos tumores e os pesos dos grupos tratados com fármaco no dia 42.

tabela 7

5

Profármaco	P-11	P-12	P-19	P-37	P-48	P-51
Tamanho (mm <sup>3</sup> )	210±100	250±50	280±50	250±50	290±50	390±50
Peso	21±2	23±3	21±2	23±3	22±3	23±2

Na segunda experiência antitumoral, foram xenoenxertadas subcutaneamente células de câncer do cólon humano (LS174J, de 2 a 3 mm de tecido tumoral utilizado em cada rato) em ratos sem pêlo (BALB). Após 7 dias, os tumores cresceram até ao tamanho de 55±10 mm (0,055 ml). Depois, cerca de 30 µl de 5% (igual a 1,5 mg dos profármacos) acetilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicílico sal (P-1, em acetona); 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benzeno acetato de 1-piperidinapropila. AcOH (P-2, em água), 2-(3-benzoilfenila) propionato de 1-pirrolidinapropila. AcOH (P-3, em água), 2-(3-fenoxifenil)propionato de 4-piperidinametila. AcOH (P-4, em água), 2-(p-isobutilfenila) propionato de 3-piperidinametila. AcOH (P-5, em água), 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acetato de dietilaminoetila. AcOH (P-13, em água), 2-amino-3-benzoilbenzenoacetato de 2-(4-morfolinil)etila. AcOH (P-16, em água), 2-(10,11-di-hidro-10-oxodibenzo(b,f)tiepin-2-il)propionato de dietilaminoetila. AcOH (P-36), 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetila. AcOH (P-46, em água), 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoato de dietilaminoetila. AcOH (P-47, em água), N-(2-tiazol)-4-N,N-dimetilaminobutirilóxi-2-metil-2H,1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dióxido.HCl (P-52, em acetona) foi aplicado topicamente na área de implantação das células do câncer do cólon humano (próximo da perna dianteira) a cada 8 horas. No dia 30, os tamanhos dos tumores são mostrados na tabela 8 e tabela 9.

30

Na tabela 8, são mostrados os tamanhos dos tumores e o peso do grupo de controle e dos grupos tratados com fármaco de ratos sem pêlo no dia 30.

Tabela 8

Profármaco	controle	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
Tamanho (mm <sup>3</sup> )	1.300±300	420±100	480±180	500±150	480±120	390±110
Peso	21±2	22±3	22±2	21±3	22±3	23±2

Na tabela 9, são mostrados os tamanhos dos tumores e o peso dos grupos tratados com fármaco de ratos sem pêlo no dia 30.

Tabela 9

Profármaco	P-13	P-16	P-36	P-46	P-47	P-52
Tamanho (mm <sup>3</sup> )	610±200	550±150	480±180	650±250	490±150	690±250
Peso	21±2	23±3	21±2	23±3	22±3	23±2

Os resultados mostram que os profármacos de NSAIA's têm atividade antitumoral muito forte e pouco ou nenhum efeito secundário.

O efeito hipoglicêmico dos salicilatos foi primeiramente observado há mais de 100 anos atrás por médicos alemães (Edmund J. Hengesh, Principles of medicinal chemistry, 4th ed., pg 591, Williams & Wilkins, 1995). Os salicilatos aumentam a secreção de insulina estimulada pela glicose e inibem a glicogênese a partir do lactato e da alanina (H. F. Woods, *et al.*, Clin. Exp. Pharmacol Physiol., 1, 534(1974). Alguns salicilatos diminuem os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, triglicerídeos, e colesterol. Como os níveis elevados de ácidos graxos livres no plasma inibem a utilização da glicose, uma diminuição na sua concentração poderia contribuir para a ação hipoglicêmica. Infelizmente, são necessárias grandes doses (5 g por dia) de salicilatos para manter um controle adequado dos níveis de açúcar e lipídios no sangue. Nestes níveis de dosagem, ocorrem frequentemente numerosos efeitos secundários como irritação gástrica, náusea, vômitos e zumbidos. Os novos profármacos nesta invenção têm taxas de penetração na pele e na membrana muito elevadas. Eles podem alcançar o "local de ação" muito ra-

pidamente e o efeito farmacológico e resposta clínica destes profármacos são aumentados excelentemente, e então será necessária uma dosagem muito menor do fármaco (apenas centésimos a décimos da dosagem do fármaco precursor são necessários) e muito menos efeitos secundários serão causados.

Os profármacos nesta invenção baixam os níveis de glicose no sangue em cobaias (SLAC/GK, diabetes tipo 2, n=7). 50% solução de acetona de sal de acetilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicílico (P-1, em acetona); salicilildimetilaminobutirato de 4-acetamidofenila. HCl (P-6), acetilsalicilato de dietilaminoetila 5-(2,4-difluorofenila) sal de ácido. acetilsalicílico 5-(2,4-difluorofenila) (P-8), salicilsalicilato de dietilaminoetila.AcOH (P-9), salicilato de dietilaminoetila. AcOH (P-10), 5-acetamido-acetilsalicilato de dietilaminoetila (P-58), sal de acetilsalicilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicilsalicílico (P-59), sal de acetilsalicilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicilsalicílico (P-60) (igual a 20 mg/kg de NSAIAs ) foram administrados transdermicamente nos dorsos (cerca de 1,5 cm ) de ratos (o pêlo foi raspado) uma vez por dia (às 8 h) durante 5 semanas. Os níveis de glicose no sangue foram medidos uma vez a cada 3 dias às 16 h (sem jejum) a partir da segunda semana até à quinta semana. Os resultados são mostrados na tabela 10. Os níveis de lipídios no sangue foram medidos no final da quinta semana. Os resultados são mostrados na tabela 11.

Tabela 10. Atividade antidiabética dos profármacos de NSAIAs

Tabela 10

Profármaco		Con- trole mmol/ L	P-1 mmol /L	P-6 mmol /L	P-8 mmol /L	P-9 mmol /L	P-10 mmol /L	P-58 mmol /L	P-59 mmol /L	P-60 mmol /L
Rat os dia bét ico s	Linha de base	15,6± 3	16,1 ±3	16,7 ±4	17,1± 3	16,5± 4	15,8± 3	17,1± 3	16,3± 3	15,5± 3
	Média	15,9± 3	6,5± 1	8,5± 2	8,1±1	8,4±1	8,2±1	8,4±1	8,7±1	8,6±1
Rat os nor mai s	Linha de base	6,5±1	6,4± 1	6,8± 1	7,1±1	6,5±1	6,8±1	6,9±1	7,2±1	6,6±1
	Média	6,6±1	6,3± 1	6,5± 1	6,8±1	6,7±1	6,9±1	7,1±1	7,3±1	7,5±1

Os resultados mostraram que os profármacos de NSAIAs baixaram os níveis de glicose no sangue em cobaias diabéticas muito eficazmente e não afetaram os níveis de glicose no sangue de ratos normais. O mais interessante é que os níveis de glicose no sangue de ratos ainda se mantiveram a níveis normais (de 7 a 8 mmol/L, sem jejum) após o tratamento ser parado, durante 30 dias. Isto significa que os profármacos não apenas controlam os níveis de glicose no sangue, mas também podem curar a diabetes.

tabela 11. Atividade de diminuição dos lipídios no sangue dos profármacos de NSAIAs.

10 Tabela 11

Profármaco	Control	P-1	P-6	P-8	P-9	P-10	P-58	P-59	P-60	
	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	
15 col estero l (total)	Linha de base	7.6±0.5	7.7±0.4	7.3±0.5	7.6±0.6	7,7±0,5	7,1±0,5	7,8±0,5	7,6±0,6	7,3±0,6
	médica	7,9±0,5	4,0±0,3	4,7±0,4	5,3±0,3	4,8±0,4	4,9±0,4	5,4±0,4	5,1±0,3	5,2±0,3
20 col estero l HDL	Linha de base	1,4±0,1	1,4±0,2	1,3±0,1	1,6±0,2	1,3±0,1	1,6±0,2	1,3±0,1	1,6±0,2	1,3±0,2
	médica	1,3±0,1	1,5±0,2	1,3±0,2	1,5±0,2	1,4±0,2	1,5±0,1	1,4±0,2	1,6±0,2	1,5±0,2
Tri gli cer ide os	Linha de base	5,2±0,7	5,9±0,5	6,3±0,5	5,6±0,6	5,7±0,5	6,6±0,6	5,3±0,5	5,6±0,5	5,7±0,6
	médica	5,5±0,6	1,5±0,2	2,3±0,2	2,1±0,2	2,6±0,2	2,9±0,2	2,4±0,2	2,9±0,2	2,5±0,2

Os resultados mostraram que os profármacos de NSAIAs diminuíram os níveis de lipídios no sangue (colesterol total e triglicerídeos) em cobaias diabéticas muito eficazmente e não afetaram os níveis de HDL.

O pH do suco gástrico é de 1 a 3. A carga negativa do grupo fosfato principal da membrana é neutralizada pelo próton e a carga positiva no grupo amins destes profármacos não consegue se ligar ao grupo principal de fosfato das membranas, então os profármacos não conseguem passar através da parede do estômago e não afetará ou perturbará o estômago. O pH do duodeno está entre 5 e 7 e os profármacos conseguem passar atra-

vés da mucosa do duodeno. O pâncreas está próximo e uma grande quantidade de fármacos penetrará ali antes de ir para o fígado, rins e a circulação geral em que o fármaco será metabolizado, por isso apenas uma dose muito pequena destes profármacos é necessária e muito poucos e baixos efeitos secundários serão causados. A solução de acetona a 20% de sal acetilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicílico (P-1, em acetona); salicildimetilaminobutirato de 4-acetamidofenila. HCl (P-6), sal dietilaminoetila 5-(2,4-difluorofenila) acetilsalicilato.5-(2,4-difluorofenila) ácido acetilsalicílico (P-8), salicilsalicilato de dietilaminoetila. AcOH (P-9), salicilato de dietilaminoetila. AcOH (P-10), 5-acetamido-acetilsalicilato de dietilaminoetila (P-58), acetilsalicilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicilsalicílico (P-59), sal de ácido de acetilsalicilsalicilato de dietilaminoetila. ácido acetilsalicilsalicilsalicílico (P-60) (igual a 15 mg/kg de NSAIAs ) foram misturados com alimentos e foram administrados oralmente aos ratos (SLAC/GK, diabetes tipo 2, n=7) com alimentos todos os dias durante 5 semanas. Os níveis de glicose no sangue foram medidos uma vez durante 3 dias às 15 h (sem jejum) a partir da segunda semana até à quinta semana. Os resultados são mostrados na tabela 12. Os níveis de lipídios no sangue foram medidos no final da quinta semana. Os resultados são mostrados na tabela 13.

tabela 12. Atividade antidiabética dos profármacos de NSAIAs.

Tabela 12

Profármaco	Controle mmol/L	Controle mmol/L	P-1 mmol/L	P-6 mmol/L	P-8 mmol/L	P-9 mmol/L	P-10 mmol/L	P-58 mmol/L	P-59 mmol/L	P-60 mmol/L
Ratos diabéticos	Linha de base	15,3±3	16,5±3	16,1±4	16,1±3	16,5±4	15,6±3	17,0±3	15,3±3	16,5±3
	média	15,6±3	6,5±1	7,5±2	7,3±1	7,6±1	7,8±1	8,4±1	8,6±1	7,9±1
Ratos normais	Linha de base	6,6±1	6,3±1	6,5±1	7,0±1	6,3±1	6,7±1	6,9±1	7,5±1	6,8±1
	média	6,5±1	6,5±1	6,4±1	6,8±1	6,6±1	6,9±1	7,2±1	7,3±1	7,3±1

30

Os resultados mostraram que os profármacos de NSAIAs baixaram os níveis de glicose no sangue em cobaias diabéticas muito eficazmente

e não afetaram os níveis de glicose no sangue em ratos normais quando os profármacos foram tomados oralmente e tais dosagens são muito menores do que com os fármacos precursores.

5 Tabela 13. Atividade diminuidora de lipídios no sangue dos profármacos de NSAIAs.

Tabela 13

Pro-fármacos		Con- trole mmol/ L	P-1 mmol /L	P-6 mmol /L	P-8 mmol /L	P-9 mmol /L	P-10 mmol /L	P-58 mmol /L	P-59 mmol /L	P-60 mmol /L
10 coleste- rol (total)	Linh- a de base	7,8±0, 6	7,7±0, 4	7,5±0, 4	7,4±0, 6	7,9±0, 5	7,6±0, 5	7,9±0, 5	7,7±0, 6	7,5±0, 5
	médi- a	8,1±0, 5	4,1±0, 3	4,7±0, 4	5,1±0, 3	5,3±0, 4	5,2±0, 5	4,9±0, 4	5,1±0, 3	5,0±0, 3
coleste- rol HDL	Linh- a de base	1,7±0, 1	1,5±0, 1	1,8±0, 1	1,4±0, 2	1,5±0, 1	1,6±0, 2	1,8±0, 1	1,9±0, 2	1,5±0, 2
	médi- a	1,5±0, 1	1,6±0, 2	1,4±0, 2	1,3±0, 2	1,4±0, 2	1,7±0, 1	1,6±0, 2	1,8±0, 2	1,6±0, 2
15 triglic- erídeos	Linh- a de base	5,5±0, 6	5,7±0, 5	5,9±0, 5	6,2±0, 7	5,8±0, 6	5,7±0, 6	5,9±0, 5	5,4±0, 6	6,2±0, 5
	médi- a	5,8±0, 6	1,4±0, 2	1,8±0, 2	1,8±0, 2	2,7±0, 2	2,6±0, 2	2,8±0, 2	2,7±0, 2	2,5±0, 2

Os resultados mostraram que o profármaco de NSAIAs baixou os níveis de lipídios do sangue (colesterol total e triglicerídeos) em modelos de ratos diabéticos muito eficazmente quando os profármacos foram tomados oralmente e as dosagens são muito inferiores às dosagens dos fármacos precursores.

Os profármacos nesta invenção baixam os níveis de glicose no sangue de ratos modelo (SLAC:NOD-IDDM, diabetes tipo 1, n=7). Solução de acetona a 20% de sal acetilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicílico (P-1, em acetona); salicilildimetilaminobutirato de 4-acetamidofenila. HCl (P-6), sal 5-(2,4-difluorofenila) acetilsalicilato de dietilaminoetila. 5-(2,4-difluorofenila) ácido acetilsalicílico (P-8), salicilsalicilato de dietilaminoetila. AcOH (P-9), salicilato de dietilaminoetila. AcOH (P-10), 5-acetamidoacetilsalicilato de dietilaminoetila (P-58), sal de ácido de acetilsalicilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicilsalicílico (P-59), sal de ácido de acetilsalicilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicilsalicilsalicílico (P-60) (igual

a 20 mg/kg de NSAIAs ) foram administrados transdermicamente nos dorsos (cerca de 1 cm<sup>2</sup>) de ratos (o pêlo foi raspado) uma vez por dia (às 8 h) durante 7 semanas. Os níveis de glicose no sangue foram medidos uma vez a cada 3 dias às 15 h (sem jejum) a partir da quarta semana até à sétima semana. Os resultados são mostrados na tabela 14.

tabela 14. Atividade antidiabética (tipo I) dos profármacos de NSAIAs

**Tabela 14**

Profármaco	Controle mmol/ L	P-1 mmol /L	P-6 mmol /L	P-8 mmol /L	P-9 mmol /L	P-10 mmol /L	P-58 mmol /L	P-59 mmol /L	P-60 mmol /L
Linha de base	28,6±5	26,1±5	27,7±4	29,1±5	26,5±4	25,8±3	27,1±3	24,3±3	25,5±3
média	32,9±5	6,5±1	9,5±2	9,1±1	9,4±1	8,2±1	7,9±1	8,7±1	8,6±1

Os resultados mostram que os profármacos de NSAIAs baixaram os níveis de glicose no sangue em modelos de ratos diabéticos (tipo I) muito eficazmente.

Dezoito coelhos Brancos Chineses pesando entre 3 e 3,5 kg (6 a 7 meses de idade) foram escolhidos e divididos em três grupos (grupos controle, P-1 e P-10, n=6). Uma hora antes da experiência, foram criados trombos aspirando-se sangue venoso (1 ml) para um frasco esterilizado para coagulação. Para evitar a fragmentação e uma lise lenta, os coágulos de sangue autólogo foram estabilizados em água destilada com temperatura controlada (70°C) durante 10 min. Após anestesia, as veias femorais foram expostas e isoladas distalmente, e os coágulos de sangue autólogo (0,05 g/kg) foram injetados através de um cateter embutido (20GA), o qual tinha sido colocado na veia femoral isolada anteriormente. Foi administrada uma solução de acetona a 50% de sal acetilsalicilato de dietilaminoetila. ácido acetilsalicílico (P-1, em acetona, 15 mg/kg) e sal de ácido acetilsalicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicílico (P-59, 15 mg/kg) aplicada topicamente ao dorso de coelhos. Após 2 dias, coelhos foram sacrificados com uma injeção excessiva intravenosa de sódio amobarbital (60 mg/kg). Os

pulmões e corações foram isolados para observar se os trombos estavam presentes nas artérias pulmonares. Os pulmões foram imersos em 10% de formalina durante 24 h. Seções transversais consecutivas ao longo das artérias pulmonares obstruídas foram embebidas em parafina e coradas com hematoxilina-eosina. No grupo de controle, trombos de plaquetas e trombos misturados rodearam os coágulos em infusão, os quais estavam também presentes em vasos de grande tamanho e esticaram as paredes do vaso tanto na direção proximal como na direção distal. Acrescentou-se uma proliferação excessiva de células endoteliais e fibrócitos nestes vasos. Adicionalmente, existiu uma congestão pulmonar aguda nos grupos P-1 e P-59. Tanto o tecido pulmonar como as paredes vasculares estavam normais. Os resultados mostraram que a atividade trombótica e que a propagação de trombos associados à embolização pode ser prevenida por estes profármacos de NSAIA. Estes profármacos podem ser muito úteis na prevenção e tratamento de coágulos sanguíneos – uma causa principal de trombooses, ataque cardíacos e rejeição de transplante de órgãos.

Os profármacos nesta invenção conseguem ajudar a curar feridas e a amaciar e encolher cortes e queimaduras em coelhos modelo. A área média da cicatriz dos coelhos modelo tratados com profármacos é apenas um terço da dos coelhos de controle do mesmo tamanho de feridas no coelho modelo branco Chinês e as cicatrizes são tão suaves como tecidos normais sem cicatrizes.

A COX-1 e COX-2 desempenham uma função muito importante nas respostas imunes animais. Os NSAIA inibem a COX-1 e COX-2. Os profármacos de NSAIA nesta invenção podem ser muito úteis para tratar psoríase, lúpus eritematoso discoide , lúpus eritematoso sistêmico (SLE) , e outras doenças autoimunes. Quando pesadas suspensões de *Malassezia* [Rosenberg, E. W., *et al.*, *Mycopathologia*, 72, 147-154 (1980)] foram aplicadas à pele raspada nos dorsos de coelhos brancos chineses (n=4 x 6) duas vezes (às 7 h e 19 h) por dia durante 2 semanas , resultaram lesões similares à psoríase. Então uma solução aquosa a 5% de 2-(p-isobutilfenila) propionato de 3-piperidinametil. AcOH (P-5), l-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-

2-acetato de dietilaminoetila. AcOH (P-13), 5-(4-Clorobenzoil)-l,4-dimetil-1H-pirrol-2-acetato de dietilaminoetila. AcOH (P-14), 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indole-l-acetato de dietilaminoetila. AcOH (P-15), 2-amino-3-(4-bromo-benzoil)benzenoacetato de dietilaminoetila. AcOH (P-17)  
5 3-cloro-4-(2-propeniloxi)benzenoacetato de dietilaminoetila. AcOH (P-18), 1-(4-clorobenzoil-5-metóxi-2-metil-1H-indole-3-acetoxiacetato de dietilaminoetila. AcOH (P-20), 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazoleacetato de dietilaminoetila. AcOH (P-21), 3-(4-clorofenil)-l-fenil-1H-pirazol-4-acetato de dietilaminoetila. AcOH (P-22) foram aplicados às mesmas áreas 3 horas (10 h e 22 h) após a  
10 aplicação de pesadas suspensões de Malassezia (7 h e 19 h). 10 dias após a aplicação destes profármacos, as lesões foram curadas, mas a condição dos ratos de controle piorou.

Para avaliação da atividade antilúpus eritematoso, foi aplicado 5% de sal de acetil salicilato de dietilaminoetila. Ácido acetilsalicílico (P-1,  
15 em acetona, 30 mg/kg) ou 2-(p-isobutilfenila) propionato de 3-piperidinametila. AcOH (P-5, em água, 30 mg/kg) topicamente na pele nos dorsos de ratos (MRLTLPR, n=5 x 3) com lúpus eritematoso discoide e lúpus eritematoso sistêmico duas vezes por dia. Após 6 semanas, todas as lesões da pele e lúpus nefrite foram curadas nos ratos tratados com o profármaco,  
20 mas a condição dos ratos de controle piorou.

Estes resultados sugerem que estes profármacos de NSAIA são agentes muito promissores para o tratamento de psoríase, lúpus eritematoso discoide, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), esclerose múltipla (MS), e outras doenças autoimunes em seres humanos.

25 A patogênese da morte celular em esclerose lateral amiotrófica (ALS) pode envolver excitotoxicidade mediada por glutamato, dano oxidativo e apoptose. Ciclo-oxigenase-2, presente nos neurônios espinhais e astrócitos, catalisa a síntese de prostaglandina E2. A prostaglandina E2 estimula a liberação de glutamato a partir dos astrócitos, em que a ciclo-oxigenase-2  
30 também desempenha uma função chave na produção de citocinas pró-inflamatórias, espécies de oxigênio reativo e radicais livres. O tratamento com um inibidor seletivo da ciclo-oxigenase-2, celecoxib, inibiu marcadamen-

te a produção de prostaglandina E2 nas colunas vertebrais de ratos com ALS. O tratamento com celecoxib atrasou significativamente o início da fraqueza e perda de peso e aumentou a sobrevivência em 25%. As colunas vertebrais de ratos tratadas para ALS mostraram uma preservação significativa dos neurônios espinhais e astreogliose diminuída e ativação microglial (Merit. E. Cudkowicz, *et al.*, Anais de neurologia, 52, 771-778, 2002). Estes resultados sugerem que a inibição da ciclo-oxigenase-2 poderá beneficiar pacientes com ALS. Os profármacos de NSAIAs nesta invenção conseguem penetrar as barreiras da pele e da membrana celular dos nervos em taxas muito elevadas (a maioria dos NSAIAs não consegue penetrar nas células nervosas eficazmente) e podem ser administrados transdermicamente sem danificar o trato GI (gastrointestinal), por isso estes profármacos são agentes muito promissores para o tratamento da esclerose múltipla (MS), síndrome de Crohn, e outras doenças autoimunes, esclerose lateral amiotrófica (ALS), distrofia muscular oculofaríngea (OPMD), distrofia miotônica (MD), distrofia muscular de Duchenne (DMD), polimiosite (PM), dermatomiosite (MD), mio-site de corpos de inclusão (IBM), e outros distúrbios musculares.

Têm sido propostos mecanismos inflamatórios como mediadores importantes na cadeia de mal de Alzheimer (McGeer PL, McGeer EG. Implicações do sistema de resposta inflamatória do cérebro para a terapia de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas. *Cérebro Res. Rev.*, 1995; 21: 195-218). No estudo por In't Veld *et al.* (the New England Journal of Medicine, 2001: 345. 1515), estes acompanharam quase 7000 pessoas em risco de mal de Alzheimer durante quase sete anos. Os seus resultados sugeriram que os NSAIAs conseguem reduzir o risco relativo, para aqueles cuja utilização cumulativa de NSAIAs era de pelo menos dois anos e dois ou mais anos antes do início da demência. Se a capacidade neuroprotetora dos NSAIAs cessar nos anos logo antes do início da demência, então estes compostos não ofereceriam qualquer proteção contra a progressão entre a maioria das pessoas com o estágio prodrômico de doenças. Acreditamos que a razão para isto é que os tecidos à volta das células nervosas danificadas formarão cicatrizes para proteger as células nervosas de provocarem mais danos. A

maioria dos NSAIA's tem uma taxa de penetração muito baixa nas barreiras hemato-encefálica e das células nervosas e não consegue penetrar na barreira da cicatriz. Estes profármacos nesta invenção têm taxas de penetração muito elevadas nas barreiras hemato-encefálica, membrana nervosa celular, e das cicatrizes, e são agentes muito promissores para o tratamento do mal de Alzheimer, Doença de Parkinson, e outras doenças neurodegenerativas progressivas.

Estes profármacos podem ajudar os pacientes com lesão da coluna vertebral na qual a cicatrização tenha parado devido às cicatrizes protegidas à volta da coluna vertebral lesionada. A maioria dos NSAIA's não consegue penetrar na barreira da cicatriz em uma quantidade terapêutica eficaz, mas os profármacos nesta invenção conseguem penetrar na barreira da cicatriz, têm atividade anti-inflamatória e podem ajudar na cicatrização de feridas.

Os NSAIA's não são muito eficazes para o tratamento das condições descritas em cima ou têm graves efeitos secundários porque não conseguem penetrar na membrana celular, especialmente as células cerebrais e células nervosas, muito eficazmente e mantêm-se na circulação geral muito tempo, logo a maioria dos fármacos irá ser metabolizada pela mucosa intestinal, fígado, rim, e pulmão antes de alcançarem o "local de ação." Esta situação produz não apenas um efeito farmacológico muito baixo, mas também causa sobrecarga tóxica na mucosa intestinal, fígado, rins, pulmões, e outras partes do corpo. Estes profármacos nesta invenção conseguem penetrar as barreiras da pele, hemato-encefálica, células cerebrais, células nervosas e outras membranas muito bem, e apresentam centenas de vezes mais potência que os fármacos precursores, sendo apenas necessários décimos ou centésimos da dose normal do fármaco e causando muito menos efeitos secundários. Isto irá beneficiar não apenas a liberação transdérmica do fármaco, mas também qualquer outro sistema de liberação do fármaco (tal como oral, subcutâneo, intravenoso, inalação, e nasal) e pode tratar muitas condições melhor do que conseguem ser tratadas pelos seus respectivos fármacos precursores e mesmo algumas condições que não podem ser tratadas

pelos seus respectivos fármacos precursores.

Os compostos da fórmula geral (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d" indicados em cima podem ser preparados a partir de NSAIA's, por reação com N,N'-Diciclo-hexilcarbodiimida, N, N'-Di-isopropilcarbodiimida ou outros reagentes de ligação para formar anidridos, então reagem com alcoóis, tióis ou aminas adequadas.

Os compostos da fórmula geral (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d" indicados em cima podem ser preparados a partir de sais de metal, sais de base orgânica, ou sais de base imobilizada de NSAIA's com compostos haletos adequados.

Os sistemas terapêuticos de aplicação transdérmica de um composto das fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d" ou uma composição incluindo pelo menos um composto da fórmula geral (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d" como um princípio ativo, podem ser usados para tratar quaisquer condições tratáveis através de NSAIA's e quaisquer condições descritas nesta invenção em seres humanos ou animais. Estes sistemas podem ser uma ligadura ou um emplastro incluindo uma camada matriz contendo o princípio ativo e uma camada de suporte impermeável. O sistema mais preferencial é um reservatório contendo o princípio ativo, o qual tem um fundo permeável virado para a pele. Controlando a taxa de libertação, este sistema permite aos NSAIA's alcançar constantemente níveis terapêuticos ótimos no sangue, aumentar a eficácia e reduzir os efeitos secundários dos NSAIA's. Estes sistemas podem ser utilizados no pulso, tornozelo, braço, perna ou qualquer parte do corpo.

#### 25 Efeitos Vantajosos

Os NSAIA's não são muito eficazes para o tratamento das condições descritas nesta invenção ou têm graves efeitos secundários porque não conseguem penetrar na membrana celular, especialmente das células cerebrais e células nervosas, muito eficazmente e permanecem na circulação geral muito tempo, logo a maioria dos irá ser metabolizada pela mucosa intestinal, fígado, rins, e pulmões antes de alcançarem o "local de ação." Esta situação produz não apenas um efeito farmacológico muito baixo, mas tam-

bém causa sobrecarga tóxica na mucosa intestinal, fígado, rins, pulmões e quaisquer outras partes do corpo. Estes profármacos nesta invenção penetram as barreiras da pele, hemato-encefálica, células cerebrais, células nervosas, cicatrizes e outras membranas muito bem, e têm centenas de vezes mais potência que os fármacos precursores, sendo apenas necessárias alguns décimos ou centésimos da dosagem normal do fármaco e causando muito menos efeitos secundários. Isto irá beneficiar não apenas a liberação transdérmica do fármaco, mas também qualquer outro sistema de liberação do fármaco (tal como oral, subcutâneo, intravenoso, inalação, e nasal) e pode tratar muitas condições que não podem ser tratadas pelos seus fármacos precursores. Estes profármacos podem ser administrados não apenas transdermicamente, mas também oralmente (não afetarão o estômago porque não conseguem penetrar na parede do estômago) para qualquer tipo de tratamento médico e devem evitar a maioria dos efeitos secundários dos NSAIA's, mais notavelmente distúrbios GI tais como dispepsia, sangramento gastroduodenal, ulcerações gástricas, e gastrite. Outro excelente benefício da administração transdérmica destes profármacos é que a administração da medicação, especialmente a crianças, irá ser muito facilitada.

#### Descrição dos Desenhos

Em que, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, X, HA, e Ari- na fórmula geral (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d" são definidos como os mesmos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, X, HA, e Ari- como na reivindicação 1 e reivindicação 2.

#### Melhor Modo

#### 25 Preparação de sal acetilsalicilato de dietilaminoetila.ácido acetilsalicílico

180 g de 2-ácido acetilsalicílico foram dissolvidos em 1000 ml de clorofórmio. A mistura foi aquecida a 5°C. 103 g de 1,3-Diciclohexilcarbodiimida foram adicionados à mistura. A mistura é agitada durante 2 h à TA. O resíduo sólido é removido por filtração e lavado com clorofórmio (3 x 300 ml). Foram adicionados 59 g de dietilaminoetanol à mistura da reação. A mistura foi agitada durante 3 horas à TA. A solução orgânica foi evaporada. Após secagem, obteve-se um rendimento de 220 g do produto desejado (96

%). Análise elementar:  $C_{24}H_{29}NO_8$ ; MW: 459,18. % C Calculada: 62,73; H: 6,36; N:3,05; O: 27,86; % C Encontrada: 62,70; H: 6,40; Cl: N: 3,01; O: 27,90.

#### Modo para invenção

##### 5 Preparação de 1-piperidinapropila 2[(2,6-diclorofenil)amino]benzeno acetato.AcOH

31,8 g (0,1 mol) de benzeno acetato 2[(2,6-diclorofenil)amino] de sódio foi suspenso em 180 ml de clorofórmio. 28,6 g (0,1 mol) de 1-piperidinapropila bromido.HBr foram adicionados à mistura e a mistura foi agitada durante 5 horas à TA. A mistura é lavada com 5% de  $Na_2CO_3$  (1 x 300 ml) e água (3 x 100 ml). A mistura é seca sobre  $Na_2SO_4$ . O sulfato de sódio foi removido por filtração e lavado com clorofórmio (3 x 50 ml). Foram adicionados 6 g de ácido acético à solução. A solução é concentrada em vácuo a 100 ml. Depois foi adicionado 300 ml de hexano à solução. O produto sólido foi recolhido por filtração e lavado com hexano (3 x 100 ml). Após secagem, são obtidos 40 g do produto desejado (86%). Análise elementar:  $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O_4$ ; MW:481,43% Calculada de C: 59,88; H: 6,28; Cl: 14,73; N: 5,82; O: 13,29; % Encontrada de C: 59,83; H: 6,32; Cl: 14,71, N: 5,79; O: 13,35.

##### 20 Preparação de 3-piperidinametila 2-(p-isobutilfenila) propionato.AcOH

60 g de trietilamina (3 mmol/g, 100-200 malha) ligada por polímero foram suspensos em 500 ml de clorofórmio. Foram adicionados 20,6 g de ácido (0,1 mol) 2-(p-isobutilfenila) propiônico à mistura com agitação. Foram adicionados 39 g (0.15mol) de 3-piperidinametila bromido.HBr à mistura e a mistura foi agitada durante 10 horas à TA. O polímero foi removido por filtração e lavado com acetona (3 x 50 ml). Foram adicionados 300 ml de 5%  $Na_2CO_3$  à solução com agitação. A mistura é agitada durante 30 min. A solução de clorofórmio foi lavada com água (3 x 100 ml) e seca sobre  $Na_2SO_4$ . O sulfato de sódio é removido por filtração e lavado com clorofórmio (3 x 100 ml). Foram adicionados 6 g de ácido acético à mistura. A solução é concentrada em vácuo para 100 ml. Então 300 ml de hexano foram adicionados à solução. O produto sólido foi recolhido por filtração e lavado com hexano (3 x

100 ml). Após secagem, foram obtidos 35 g do produto desejado (96%). Análise elementar:  $C_{21}H_{33}NO_4$ ; MW: 363,49 % Calculada de C : 69,39; H: 9,15; N: 3,85; O: 17,61; % de C Encontrada: 69,35; H: 9,18; N: 3,83; O: 17,64.

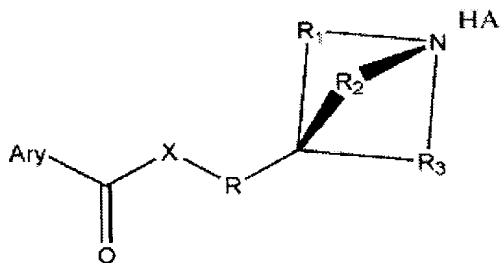
#### Aplicação Industrial

5 Os profármacos das fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d" são superiores aos NSAIAs. Eles podem ser usados medicinalmente no tratamento de condições tratáveis através de NSAIAs em seres humanos ou animais. Eles podem ser usados também para tratar e prevenir diabetes (tipo I e II), níveis anormais de glicose e lipídios sanguíneos, trombose, ataque cardíaco, e outras doenças cardíacas e vasculares, Mal de Alzheimer, Doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas, psoríase, lúpus eritematoso discoide, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), hepatite autoimune, escleroderma, síndrome de Sjogren, artrite reumatoide, polimiosite, escleroderma, tireoidite de Hashimoto, diabetes mel-  
10 litus juvenil, doença de Addison, vitiligo, anemia perniciosa, glomerulonefrite, e fibrose pulmonar, esclerose múltipla (MS), síndrome de Crohn, e outras doenças autoimunes, esclerose lateral amiotrófica (ALS), distrofia muscular oculofaríngea (OPMD), distrofia miotônica (MD), Distrofia muscular de Duchenne (DMD), polimiosite (PM), dermatomiosite (MD), miosite de corpos  
15 de inclusão (IBM), e outros distúrbios musculares, hemorroidas, hemorroidas inflamadas, proctite pós-irradiação (factital), colite ulcerativa crônica, criptite, outras condições inflamatórias do ânus-reto, e prurido anal, prostatite, prostaticite, inflamação autoimune do fígado, inflamação autoimune do rim, inflamação venosa e outras inflamações, lesões da coluna vertebral, cicatrizes, câncer da mama, câncer colorretal, câncer oral, câncer do pulmão e  
20 outros cânceres do sistema respiratório, câncer da pele, câncer uterino, câncer genital, cânceres dos órgãos urinários, leucemia e outros cânceres do sangue e tecidos linfáticos e outros cânceres, e quaisquer outras condições. Estes profármacos podem ser administrados transdermicamente sem a ajuda  
25 de potenciadores de penetração na pele.  
30

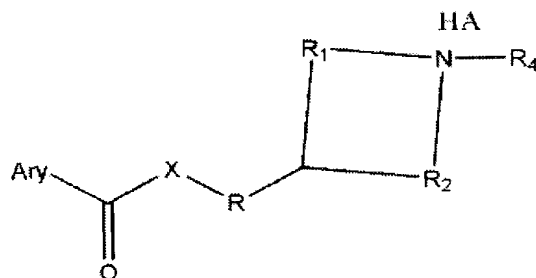
## REIVINDICAÇÕES

1. Composto das fórmulas gerais (2a, 2b, 2c, ou 2d), caracterizado pelo fato de que apresenta a "estrutura 2a, 2b, 2c, ou 2d",

Químico 40

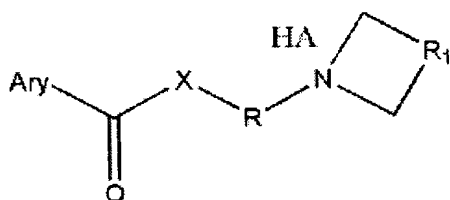


Estrutura 2a

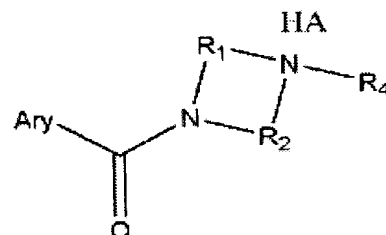


Estrutura 2b

5



Estrutura 2c

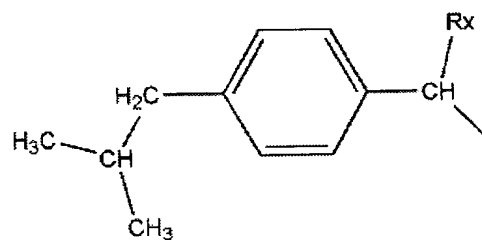
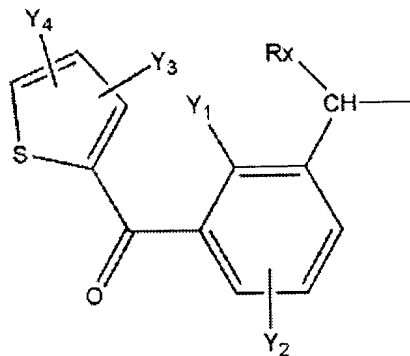


Estrutura 2d

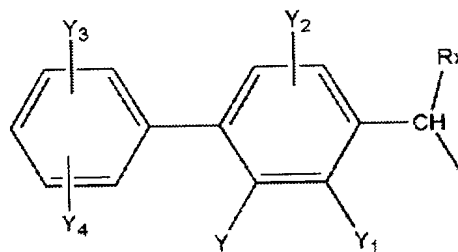
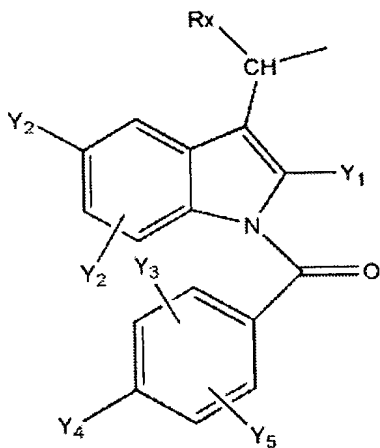
em que, R representa uma cadeia ramificada ou simples  $-(CH_2)_n-$ , em que  $n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots$ , em  $-(CH_2)_n-$ , qualquer  $CH_2$  pode ser substituído com resíduos O, S,  $CH=CH$ ,  $C\equiv C$ ,  $CHR_6$ ,  $CR_6R_7$ , arila ou heteroarila, ou outros sistemas em anel;  $R_1$  representa uma cadeia ramificada ou simples  $-(CH_2)_a-$ , em que  $a=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots$ , em  $-(CH_2)_a-$ , e qualquer  $CH_2$  pode ser substituído com resíduos O, S,  $CH=CH$ ,  $C\equiv C$ ,  $CHR_6$ ,  $CR_6R_7$ , arila ou heteroarila, ou outros sistemas em anel;  $R_2$  representa uma cadeia ramificada ou simples  $-(CH_2)_b-$ , em que  $b=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots$ , em  $-(CH_2)_b-$ , e qualquer  $CH_2$  pode ser substituído com resíduos O, S,  $CH=CH$ ,  $C\equiv C$ ,  $CHR_6$ ,  $CR_6R_7$ , arila ou heteroarila, ou outros sistemas em anel;  $R_3$  representa uma cadeia ramificada ou simples  $-(CH_2)_c-$ , em que  $c=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots$ , em  $-(CH_2)_c-$ , qualquer  $CH_2$  pode ser substituído com resíduos O, S,  $CH=CH$ ,  $C\equiv C$ ,  $CHR_6$ ,  $CR_6R_7$ , arila ou heteroarila, ou outros sistemas em anel;  $R_4$  representa H, um de quaisquer resíduos alquila, alquilóxi, alquenila, perfluoroalquila, haleto de alquila, ou alquinila tendo 1 a 12 átomos de carbono, porções arila ou heteroarila, em que, e qualquer  $CH_2$



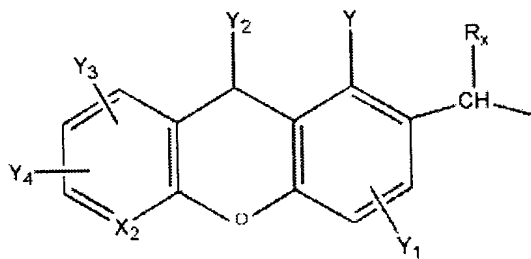
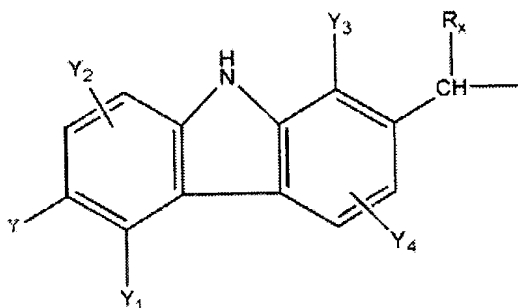
Químico 42



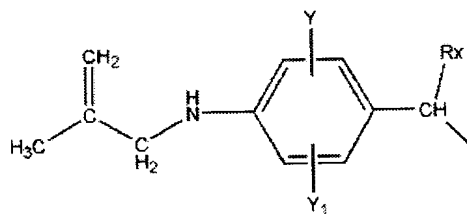
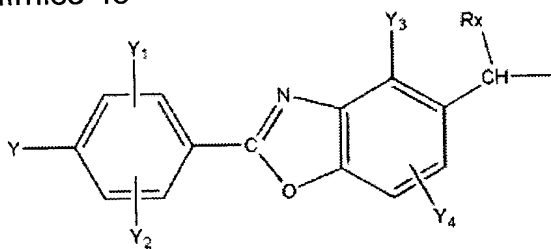
Químico 43



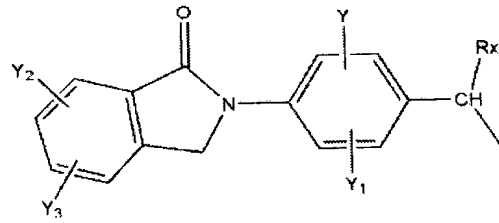
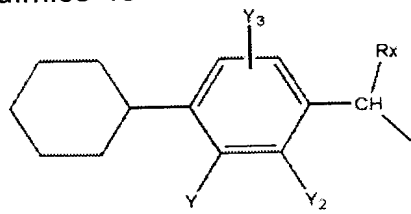
Químico 44



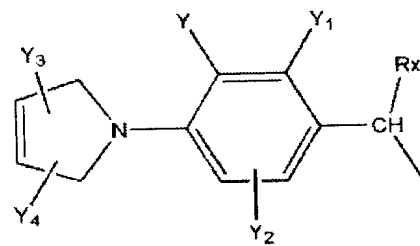
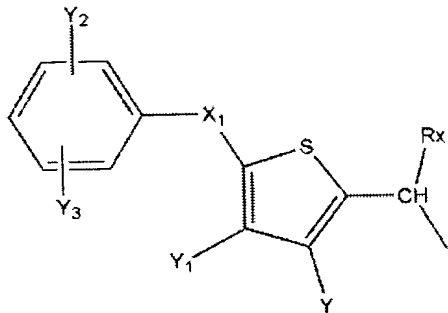
Químico 45



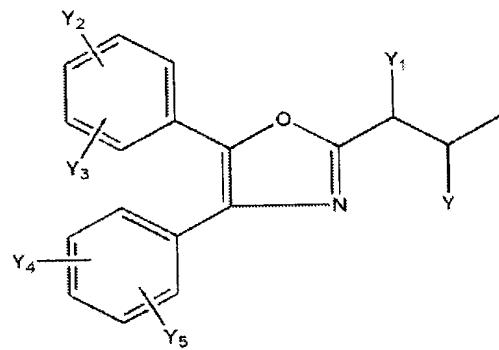
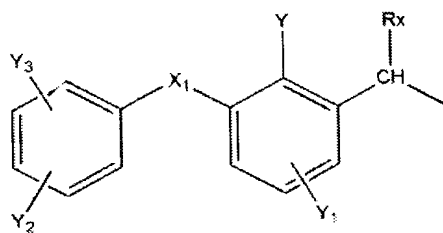
Químico 46



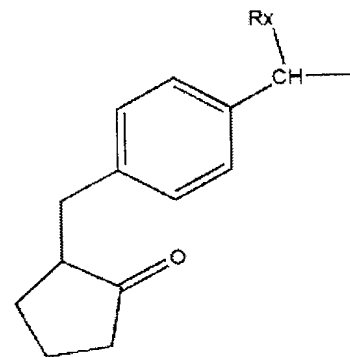
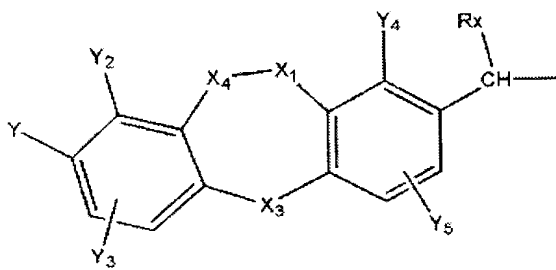
Químico 47



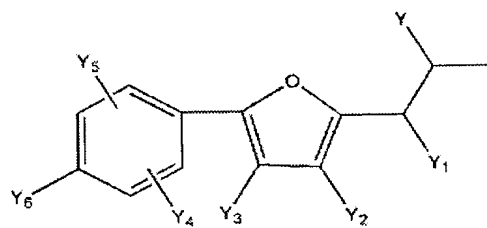
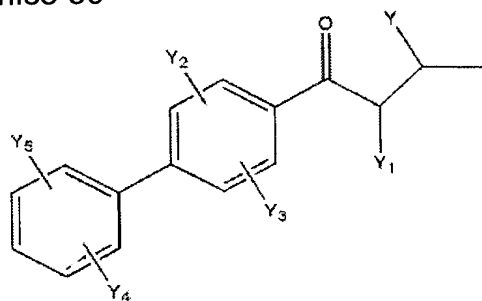
Químico 48



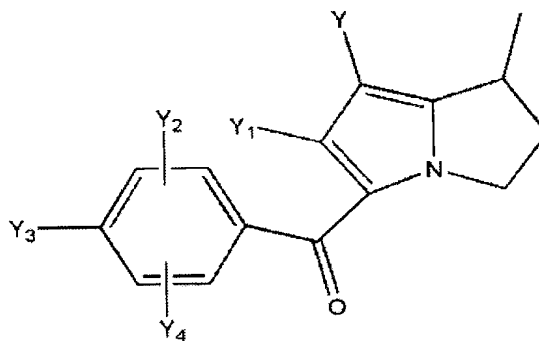
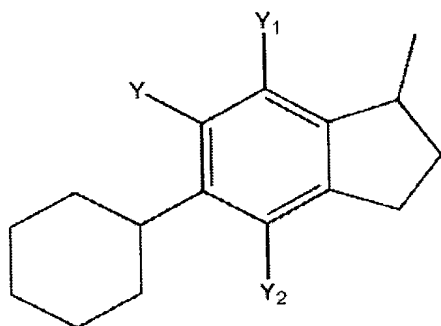
Químico 49



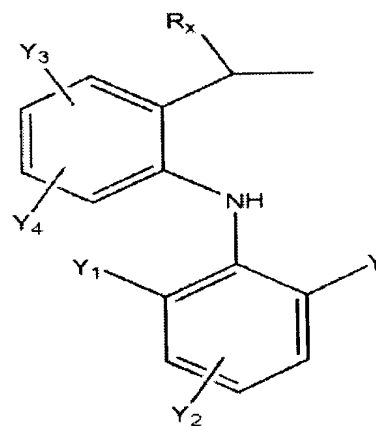
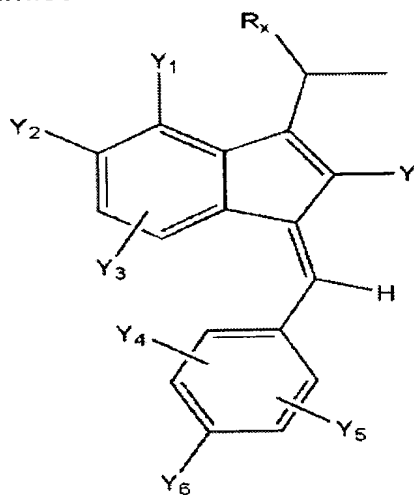
Químico 50



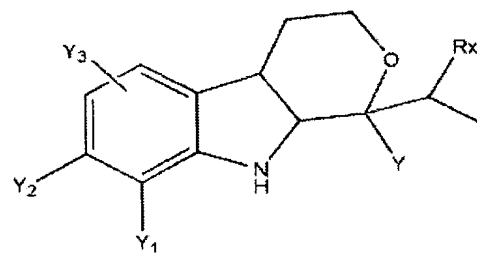
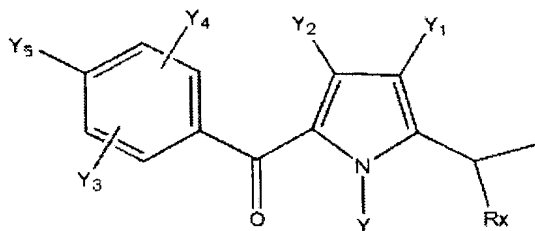
Químico 51



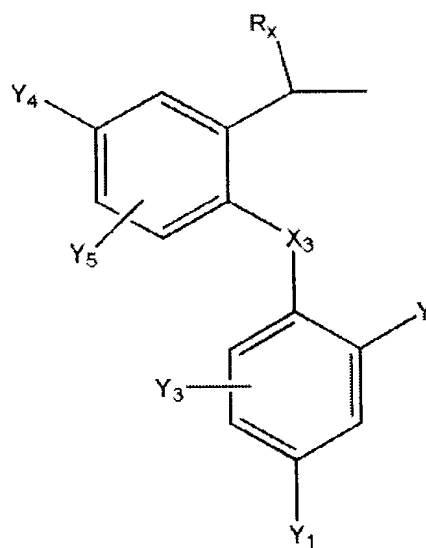
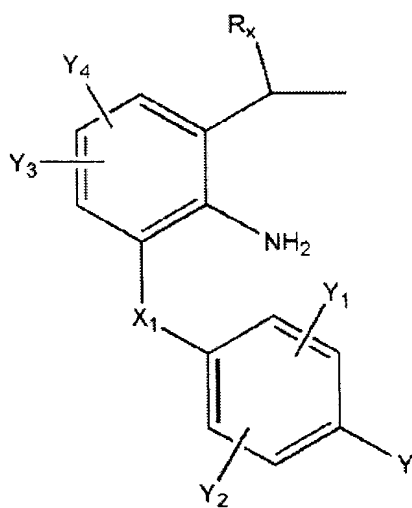
Químico 52



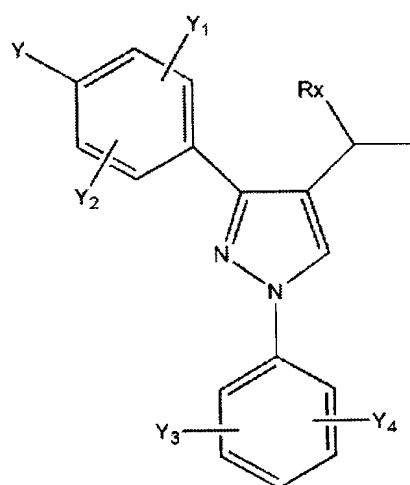
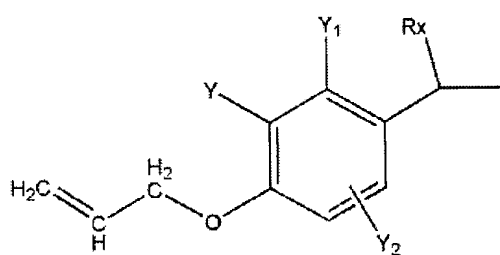
Químico 53



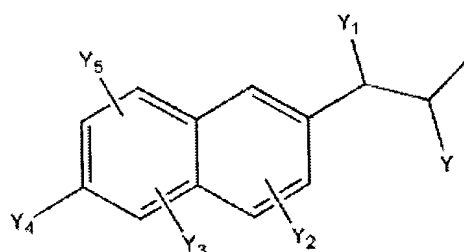
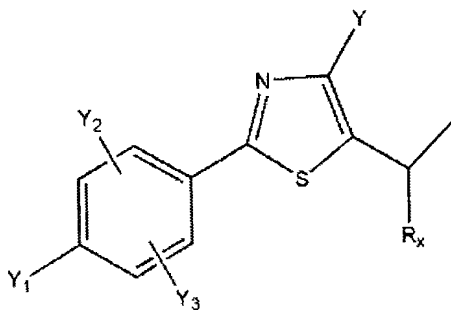
Químico 54



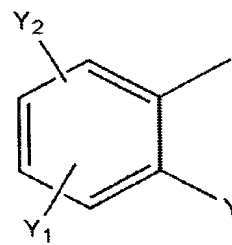
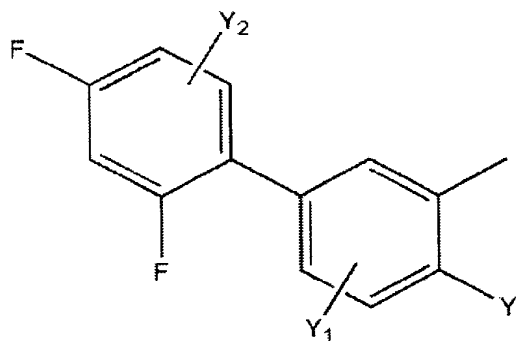
Químico 55



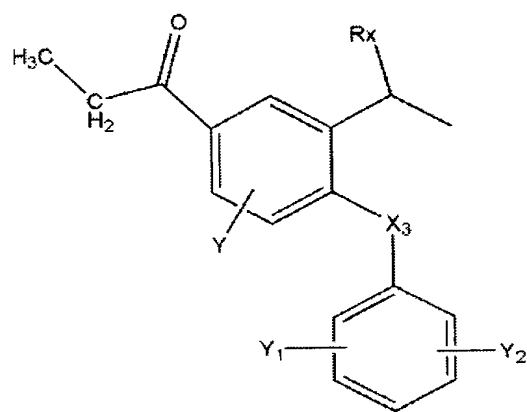
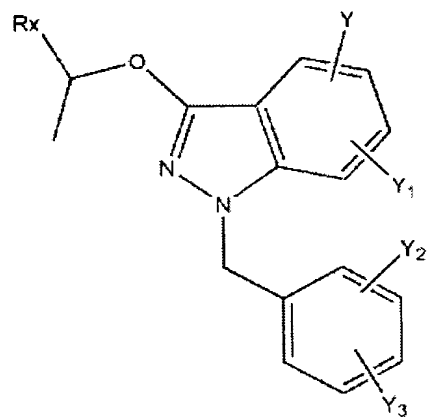
Químico 56



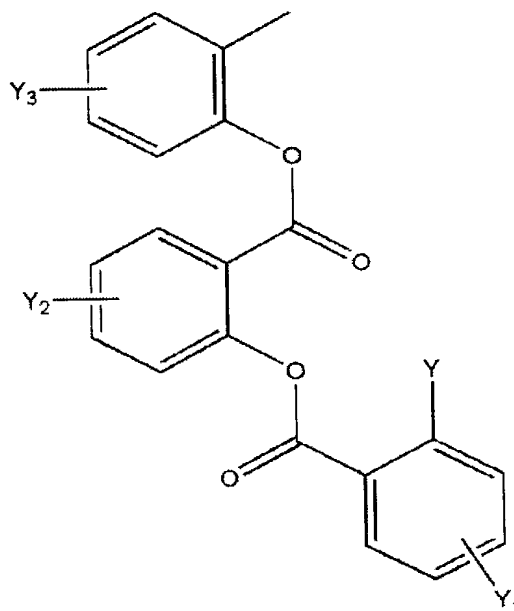
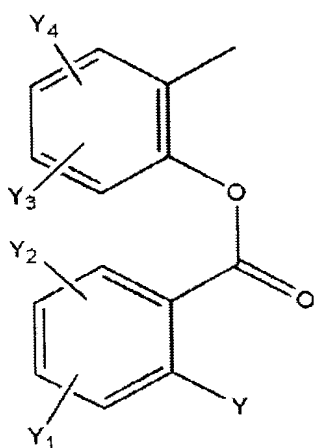
Químico 57



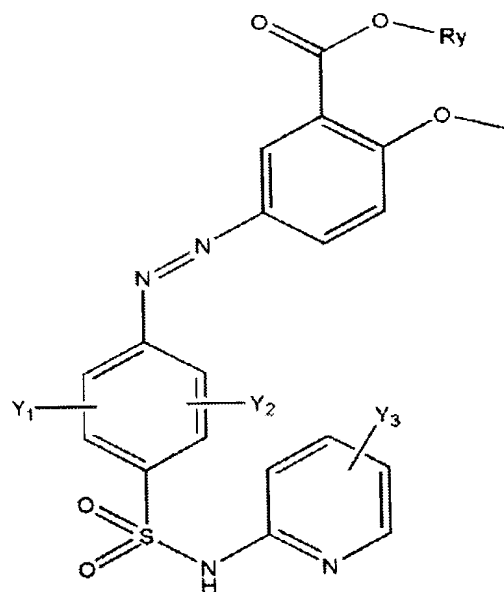
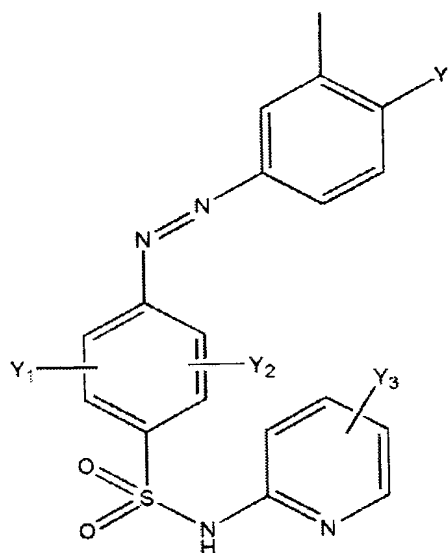
Químico 58



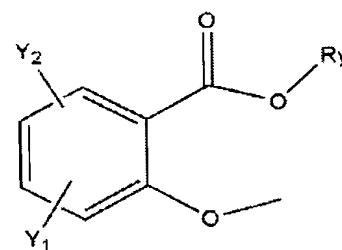
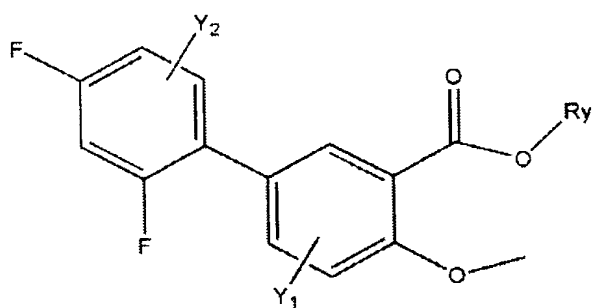
Químico 59



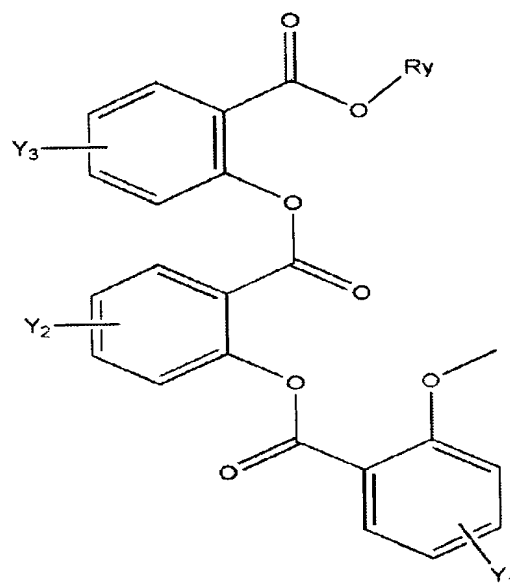
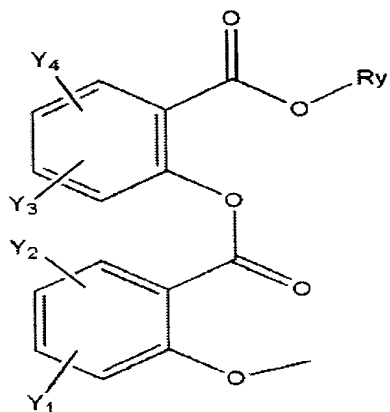
Químico 60



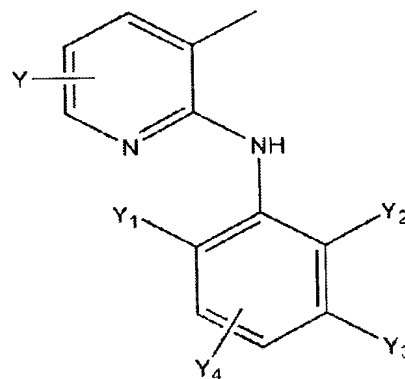
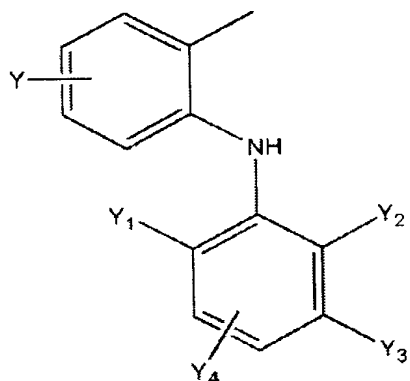
Químico 61



Químico 62

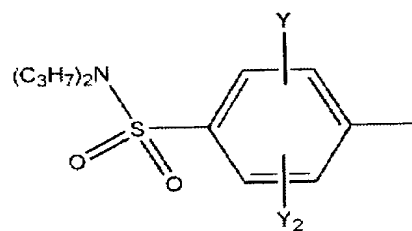
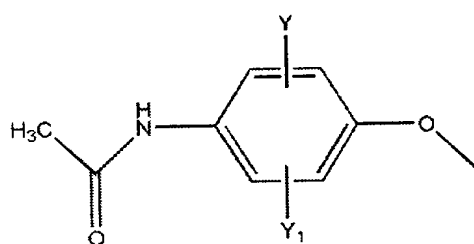


Químico 63

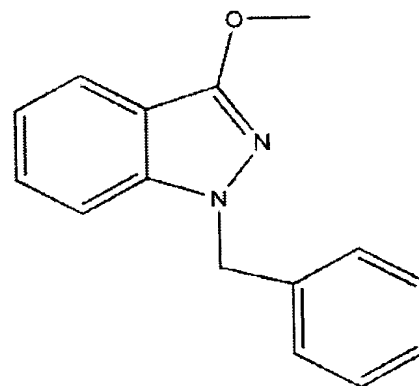
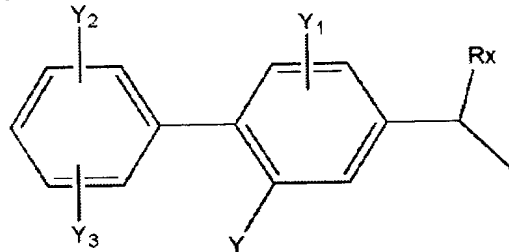


[Químico 64]

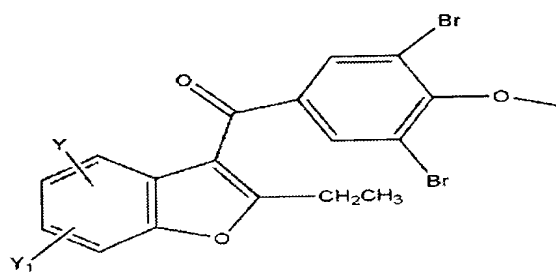
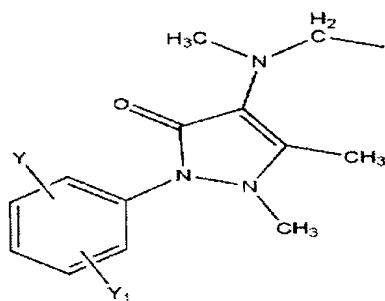
Químico 64



Químico 65

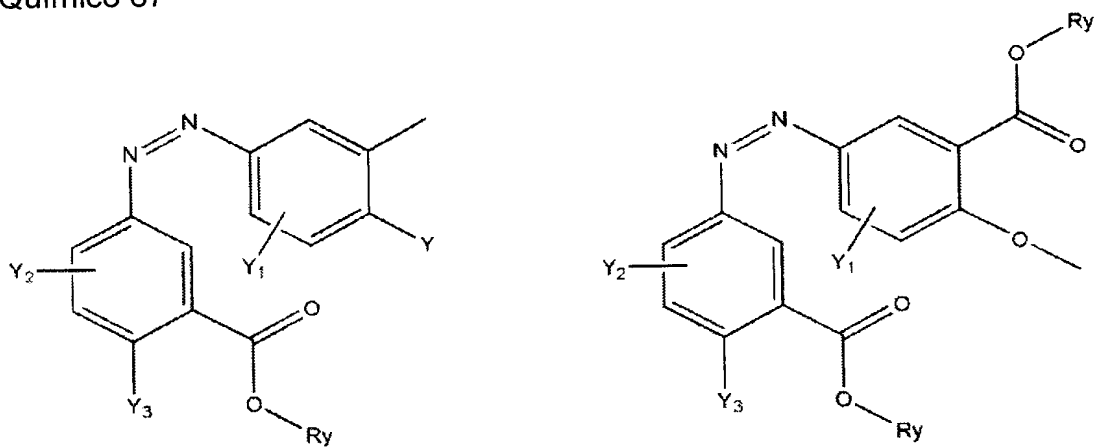


5 Químico 66



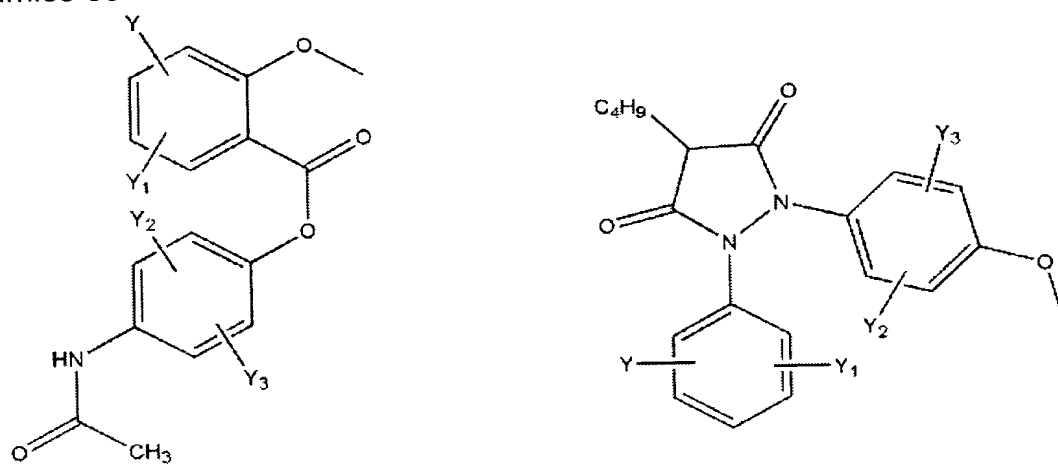
[Químico 67]

Químico 67

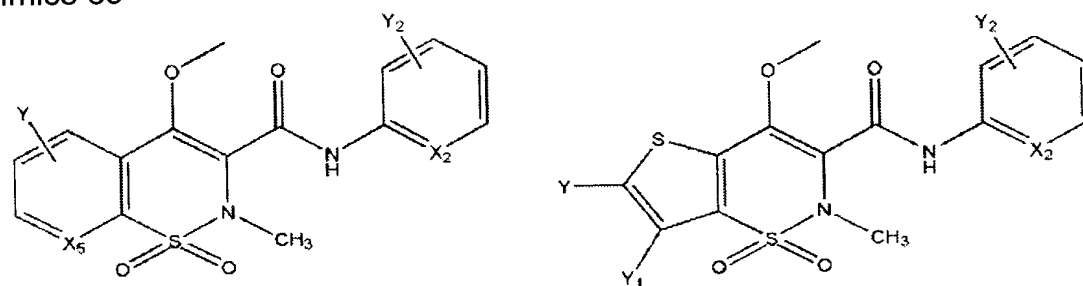


[Químico 68]

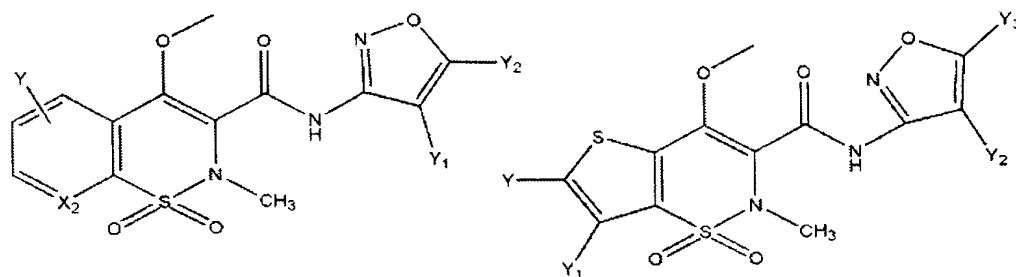
Químico 68



Químico 69

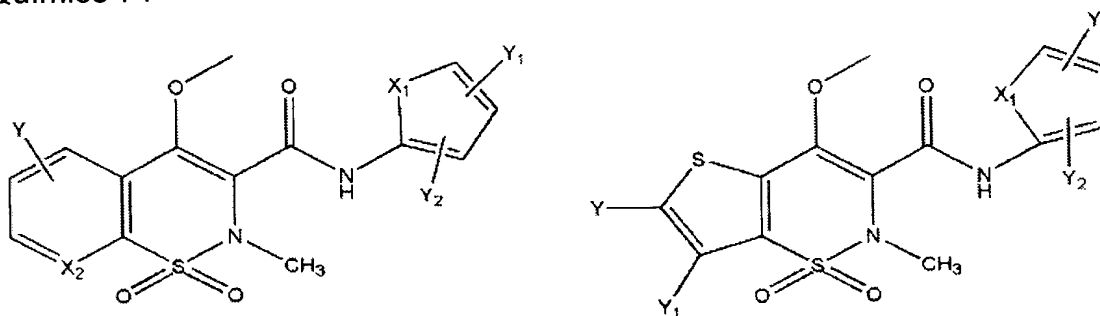


5 Químico 70

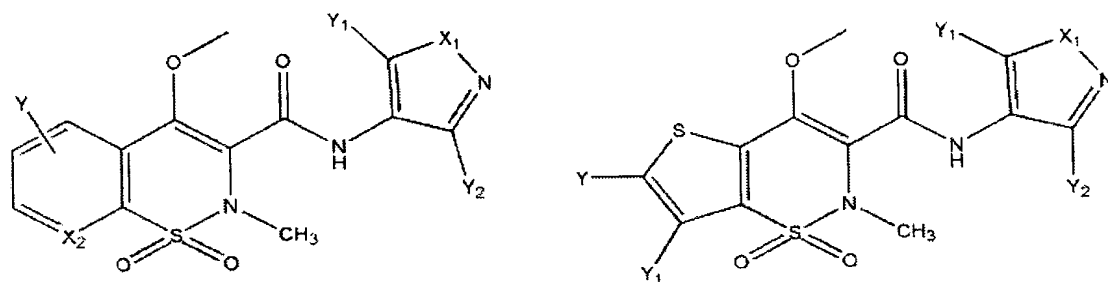


[Químico71]

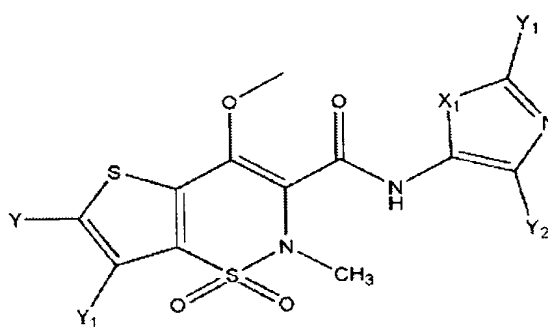
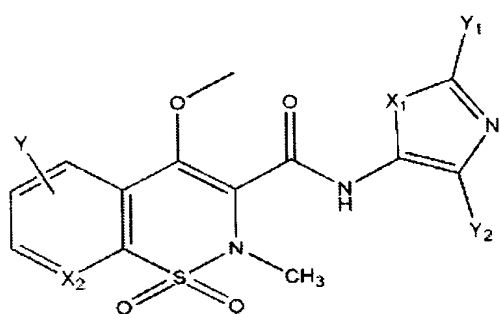
Químico 71



Químico 72

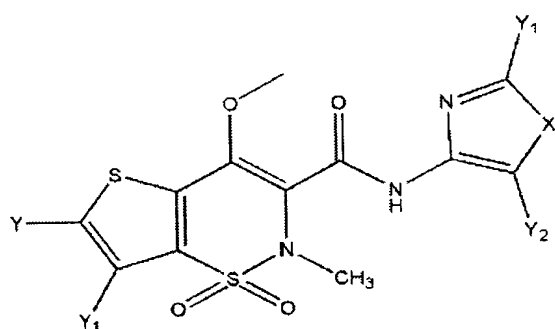
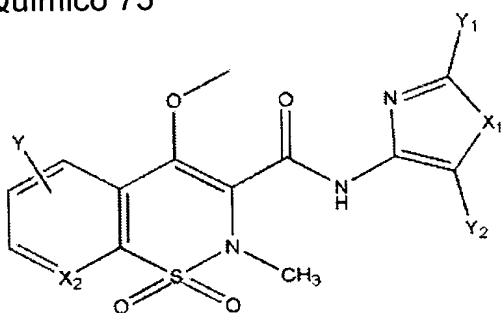


Químico 73

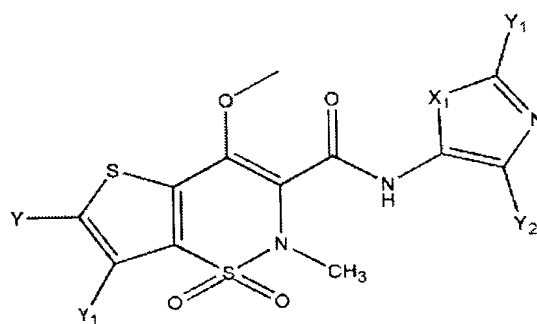
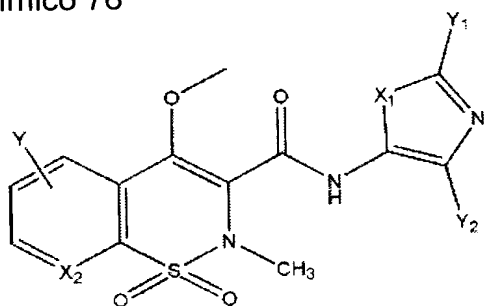


Químico 74

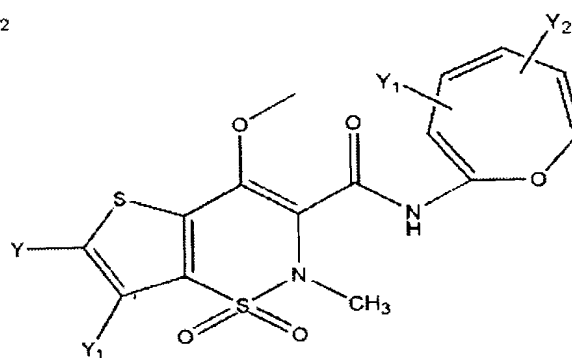
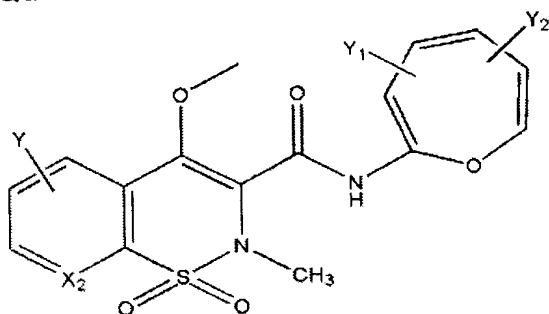
Químico 75



Químico 76



Químico 77

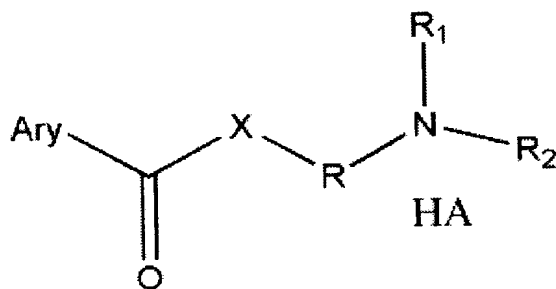


em que,  $R_x$  representa H,  $CH_3$ ,  $CH_3O$ , HO,  $CH_3CH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , Cl,

F, Br, F;  $R_y$  representa H, um de quaisquer resíduos alquila, alquioxila, alquênica, perfluoroalquila, haleto de alquila ou alquinila tendo 1 a 12 átomos carbono, porções arila ou heteroarila;  $X_1$  ou  $X_4$  representa  $CH_2$ , S, O, NH, ou CO;  $X_2$  ou  $X_5$  representa CH,  $CR_8$ , ou N;  $X_3$  representa O, S, NH, ou  $NR_8$ ; Y,  $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5,$  ou  $Y_6$  representa independentemente H, HO,  $CH_3COO,$   $R_yCOO,$  HS,  $NO_2,$  CN,  $CH_3COS,$   $NH_2,$   $CH_3CONH,$   $R_yCONH,$   $CH_3,$   $CH_3CH_2,$   $C_3H_7,$   $C_4H_9,$   $CH_3O,$   $CH_3CH_2O,$   $C_3H_7O,$  Cl, F, Br, I,  $CH_3S,$   $CHF_2O,$   $CF_3O,$   $CF_3CF_2O,$   $C_3F_7O,$   $CF_3,$   $CF_3CF_2,$   $C_3F_7,$   $C_4F_9,$   $CH_3SO_2,$   $R_ySO_2,$   $CH_3SO,$   $R_ySO,$   $CH_3CO,$   $CH_3CH_2CO;$  qualquer Ary- pode ser aquiral ou quiral; se um Ary- é quiral, poderá ter um ou mais centros quiral e poderá ser um enantiômero simples (R) ou (S) ou uma mistura de enantiômeros (R) e (S).

2. Composto da fórmula geral (1), caracterizado pelo fato de que apresenta a "estrutura 1",

Químico 78



Estrutura 1

em que, R representa uma cadeia ramificada ou simples  $-(CH_2)_n-$ ,  $n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, \dots,$  em  $-(CH_2)_n-$ , e qualquer  $CH_2$  pode ser substituído com resíduos O, S,  $NR_8,$   $CH=CH,$   $C\equiv C,$   $CHR_8,$   $CR_8R_9,$  arila ou heteroarila, ou qualquer outras porções que sejam farmacologicamente aceitáveis;  $R_1$  representa H, um de quaisquer resíduos alquila, alquioxila, alquênica, perfluoroalquila, haleto de alquila ou alquinila tendo 1 a 12 átomos de carbono, porções arila ou heteroarila, em que, qualquer  $CH_2$  pode ser substituído com resíduos O, S,  $CH=CH,$   $C\equiv C,$   $CHR_8,$   $CR_8R_9,$  porções arila ou heteroarila, ou quaisquer outras porções que sejam são farmacologicamente aceitáveis;  $R_2$  representa H, um de quaisquer resíduos alquila, alquioxila, alquênica, perfluoroalquila, haleto de alquila ou alquinila tendo 1 a 12 átomos carbono, por-

ções arila ou heteroarila, em que, qualquer CH<sub>2</sub> pode ser substituído com resíduos O, S, CH=CH, C≡C, CHR<sub>8</sub>, CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, porções arila ou heteroarila, ou quaisquer outras porções que sejam farmacologicamente aceitáveis; X representa O, NH, NR<sub>8</sub>, S, ou nenhum; R<sub>8</sub> representa H, OH, Cl, F, Br, I, um de  
 5 quaisquer resíduos alquila, alquioxila, alquenila, perfluoroalquila, haleto de alquila ou alquinila tendo 1 a 12 átomos de carbono, porções arila ou heteroarila; R<sub>9</sub> representa H, OH, Cl, F, Br, I, um de quaisquer resíduos alquila, alquioxila, alquenila, perfluoroalquila, haleto de alquila ou alquinila tendo 1 a  
 10 12 átomos de carbono, porções arila ou heteroarila; Ary- na fórmula geral (1) "estrutura 1" são definidos como os mesmos Ary- na fórmula geral (2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 2a, 2b, 2c, ou 2d", como definido na reivindicação 1; HA representa nenhum, HCl, HBr, HF, HI, HOAc, ácido cítrico, ou quaisquer outros ácidos que sejam farmacologicamente aceitáveis; todos os grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- são cadeias ramificadas ou simples e podem incluir C,  
 15 H, O, Cl, Br, F, I, P, S, N ou quaisquer outros átomos que sejam farmacologicamente aceitáveis e podem ter ligações simples, duplas ou/e triplas; todos os grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> podem ser aquiral ou quiral; se um grupo é quiral, poderá ter um ou mais centros quiral e poderá ser um enantiômero simples (R) ou (S) ou uma mistura de enantiômeros (R) e (S).

20 3. Processo para a preparação de compostos das fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d", como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que, um composto das fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d", como definido na reivindicação 1 ou 2, pode ser preparado a partir de NSAIAs, por  
 25 reação com N,N'-Diciclo-hexilcarbodiimida, N, N'-Di-isopropilcarbodiimida ou outros reagentes de ligação para formar anidridos, então reagem com alcoóis, tióis ou aminas adequadas.

30 4. Processo para a preparação de compostos das fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d", como definidos na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que, um composto das fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c, ou 2d) "estrutura 1, 2a, 2b, 2c, ou 2d", como definido na reivindicação 1 ou 2, pode ser preparado a partir de sais de metal,

sais de base orgânica, ou sais de base imobilizada de NSAIAs com compostos haletos adequados.

5. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2, ou uma composição compreendendo pelo menos um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2, como um princípio ativo, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças ou condições em humanos ou animais selecionados do grupo consistindo em distúrbios de metabolismo, pressão sanguínea anormal, doenças vasculares e cardíacas, rejeição de transplante de órgão, doenças neurodegenerativas, distúrbios da pele, doenças autoimunes, distúrbios musculares, dor, febre, câncer, dismenorréia, enxaqueca aguda, dor de cabeça, gota aguda, artrite, espondilite anquilosante, artrite reumatoide, osteoartrite, dismenorréia, demência, condições inflamatórias, dano de medula espinhal, cicatrizes e distúrbios da pele.

6. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto ou a composição é administrado(a) transdermicamente em qualquer parte do corpo humano ou animal na forma de uma solução, spray, loção, unguento, emulsão ou gel para liberação de um nível de plasma terapeuticamente eficaz.

7. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado oralmente, subcutaneamente, intravenosamente, ou nasalmente na forma de uma solução, spray, emulsão, pílula ou comprimido.

8. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado uma quantidade terapeuticamente eficaz topicamente na forma de uma solução, spray, loção, unguento, emulsão ou gel às áreas infectadas.

9. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a dor é selecionada dentre dor de dentes, dor de cabeça, e artrite e outra dor inflamatória.

10. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que os distúrbios de metabolismo

são selecionados do grupo consistindo em diabetes (tipo I ou/e tipo II), níveis de glicose sanguínea anormais e níveis de lipídios no sangue anormais.

5 11. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que as doenças vasculares e cardíacas são selecionadas do grupo consistindo em derrame e ataque cardíaco.

12. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que as doenças neurodegenerativas são selecionadas do grupo consistindo em mal de Alzheimer e doença de Parkinson.

10 13. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que os distúrbios da pele são psoríase.

15 14. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que as doenças autoimunes são selecionadas do grupo consistindo em lúpus eritematoso discóide, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), hepatite autoimune, cleroderma, síndrome de Sjogren, artrite reumatóide, polimiosite, escleroderma, tireoidite de Hashimoto, diabetes mellitus juvenil, doença de Addison, vitiligo, anemia perniciosa, glomerulonefrite, e fibrose pulmonar, esclerose múltipla (MS) e síndrome de Crohn.

20 15. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que os distúrbios musculares são selecionados do grupo consistindo em esclerose lateral amiotrófica (ALS), distrofia muscular oculofaríngea (OPMD), distrofia miotônica (MD), distrofia muscular de Duchenne (DMD), polimiosite (PM), dermatomiosite (MD), mio-  
25 site de corpos de inclusão (IBM).

30 16. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que as condições inflamatórias são selecionadas dentre inflamação da glândula prostática (prostatite), prostacis-  
tite, hemorroidas, hemorroidas inflamadas, proctite pós-irradiação (factitial), colite ulcerativa crônica, criptite, condições inflamatórias do ânus-reto e prurido anal, inflamação autoimune do fígado, inflamação autoimune do rim,

inflamação colorretal, inflamação intestinal, inflamação venosa, e inflamação vascular.

5 17. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que os cânceres são selecionados dentre câncer da mama, câncer colorretal, câncer oral, câncer do pulmão e outros cânceres do sistema respiratório, câncer da pele, câncer uterino, câncer genital, cânceres dos órgãos urinários, leucemia e cânceres do sangue e tecidos linfáticos.

10 18. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que as cicatrizes são selecionadas do grupo consistindo em cicatrizes de cortes e queimaduras.

15 19. Uso de um composto ou composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que os distúrbios da pele são selecionados do grupo consistindo em lesões vasculares anormais da pele, marcas de nascimento, verrugas (nevi), manchas na pele, e manchas de pigmentação (lentigo).

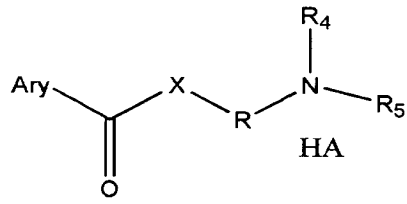
20 20. Sistemas terapêuticos de aplicação transdérmica de um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2, ou uma composição compreendendo pelo menos um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2, como um princípio ativo, para o tratamento ou prevenção de doenças ou condições em humanos ou animais selecionado do grupo consistindo em distúrbios de metabolismo, pressão sanguínea anormal, doenças vasculares e cardíacas, rejeição de transplante de órgão, doenças neurodegenerativas, distúrbios da pele, doenças autoimunes, distúrbios musculares, dor, febre, 25 câncer, dismenorréia, enxaqueca aguda, dor de cabeça, gota aguda, artrite, espondilite anquilosante, artrite reumatoide, osteoartrite, dismenorréia, demência, condições inflamatórias, dano de medula espinhal, cicatrizes e distúrbios da pele, caracterizados pelo fato de que incluem uma bandagem ou um emplastro compreendendo uma camada de matriz contendo o princípio 30 ativo e uma camada de suporte impermeável.

21. Sistemas terapêuticos de aplicação transdérmica de acordo com a reivindicação 20, caracterizados pelo fato de que incluem um reserva-

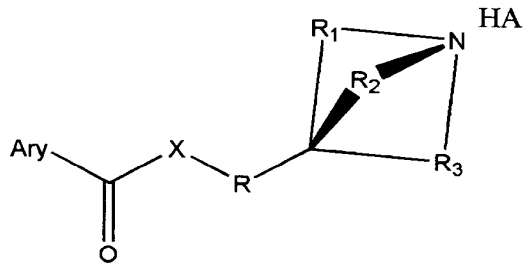
tório de princípio ativo, que possui um fundo permeável virado para a pele, em que através do controle da taxa de liberação, este sistema permite aos NSAIA's alcançar constantemente os níveis terapêuticos ótimos no sangue para aumentar a eficácia e reduzir os efeitos secundários dos NSAIA's.

- 5                    22. Composição, caracterizada pelo fato de que consiste em água e um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2.

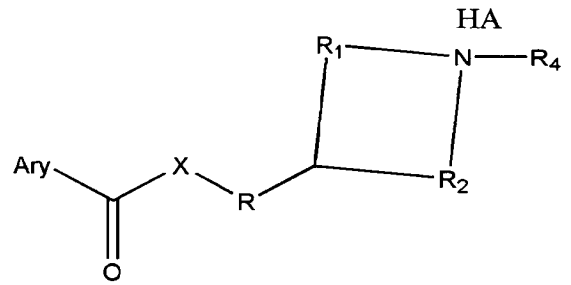
Fig.1



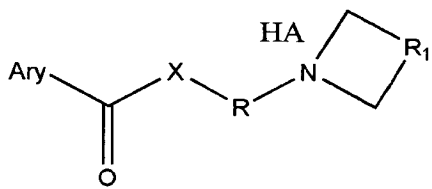
Estrutura 1



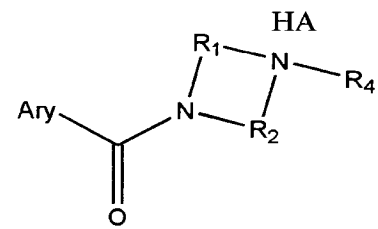
Estrutura 2a



Estrutura 2b



Estrutura 2c



Structure 2d

## RESUMO

Patente de Invenção: **"PRÓ-FÁRMACOS DE NSAIAs, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO, SISTEMAS TERAPÊUTICOS DE APLICAÇÃO TRANSDÉRMICA E COMPOSIÇÃO QUE OS COMPREENDE"**.

5           A presente invenção refere-se às novas profármacos dos NSAI-  
AS carregadas positivamente nas fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c ou 2d) 'Es-  
trutura 1, 2a, 2b, 2c ou 2d' foram projetadas e sintetizadas. Os compostos  
das fórmulas gerais (1, 2a, 2b, 2c ou 2d) 'Estrutura 1, 2a, 2b, 2c ou 2d' indi-  
cados acima podem ser preparados a partir de sais de metal, sais de bases  
10 orgânicas, ou sais de base imobilizada de NSAIAs com compostos haleto  
adequados. Os grupos amino carregados positivamente nas profármacos  
nesta invenção aumentam amplamente a solubilidade dos fármacos em á-  
gua e serão ligados à carga negativa do grupo fosfato principal da membra-  
na. Assim, a concentração local da parte externa da membrana ou pele será  
15 muito alta e facilitará a passagem destas profármacos de uma região de alta  
concentração para uma região de baixa concentração. Esta ligação afetará  
um pouco a membrana e pode abrir espaço para a porção lipofílica do pro-  
fármaco. Quando as moléculas da membrana se movem, a membrana pode  
'quebrar' um pouco devido à ligação do profármaco. Isto permitirá à profár-  
20 maco penetrar na membrana. A um pH de 7,4, apenas cerca de 99% do gru-  
po amino será protonado. Quando o grupo amino não é protonado, a ligação  
entre o grupo amino do profármaco e o grupo fosfato principal da membrana  
será disassociada, e o profármaco penetrará na membrana completamente.  
Quando o grupo amino do profármaco passa para o outro lado da membrana  
25 e se torna protonado, o profármaco é empurrado para o citosol, uma solução  
aquosa concentrada semi-líquida ou suspensão. Estes profármacos podem  
ser utilizados para tratar e prevenir diabetes (tipo I e/ou tipo II), níveis anor-  
mais de glicose e lipídios no sangue, derrame, ataque cardíaco, e outras  
doenças cardíacas e vasculares, mal de Alzheimer, doença de Parkinson e  
30 outras doenças neurodegenerativas, psoríase, lupus discoide eritematoso ,  
lupus sistêmico eritematoso (LSE), hepatite autoimune, esclerose múltipla  
(MS), e outras doenças autoimunes, esclerose lateral amiotrópica (ELA),