

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

(21) **PI0619518-0 A2**

(22) Data de Depósito: 29/11/2006  
(43) Data da Publicação: 11/10/2011  
(RPI 2127)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 263/32  
C07D 265/02  
A61K 31/421  
A61K 31/536  
A61P 29/00

(54) **Título:** MODULADORES DO RECEPTOR DE GLICOCORTICOIDE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USOS DOS MESMOS

(30) **Prioridade Unionista:** 09/12/2005 US 60/749,180

(73) **Titular(es):** F Hoffmann La Roche Ag

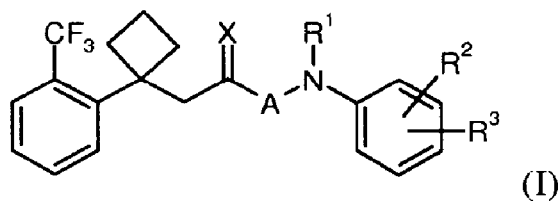
(72) **Inventor(es):** Counde O Yang, Leyi Gong, Yun-Chou Tan

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006069059 de 29/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/065828de 14/06/2007

(57) **Resumo:** MODULADORES DO RECEPTOR DE GLICOCORTICÓIDE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I em que A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como definidos neste relatório e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo. A invenção também se refere a métodos de uso dos compostos de fórmula I e a composições farmacêuticas compreendendo os compostos de fórmula I.



Proc. 2009/011214

Proc. 9318-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"MODULADORES DO RECEPTOR DE GLICOCORTICOIDE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS MESMOS".**

A presente invenção refere-se a compostos de oxima e propionamida, e composições associadas e a métodos de uso como agentes terapêuticos.

Glicocorticoides oferecem tratamento eficaz para doenças inflamatórias tais como asma e artrite reumatoide. No entanto, efeitos colaterais sistêmicos severos limitam a dose que pode ser dada e sua utilidade a longo prazo. Os efeitos colaterais incluem supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), osteoporose, crescimento ósseo reduzido no jovem, alterações comportamentais e distúrbios no metabolismo dos lipídios e da glicose.

O receptor de glicocorticoide (GR) é um membro de uma família de genes conhecida como receptores de hormônios nucleares. Depois de ligar seu ligante cognato, estes receptores são ativados e são capazes de regular a transcrição tanto de forma positiva quanto de forma negativa. O mecanismo detalhado desta regulação, embora não totalmente entendido, vem ficando cada vez mais claro. Os glicocorticoides podem se espalhar livremente através das membranas plasmáticas entrando na célula onde eles se ligam ao GR presente no citoplasma. Uma vez ligados, uma alteração conformacional no receptor causa a liberação de várias proteínas acompanhantes permitindo que o complexo GR/ligante se transloque para o núcleo, dimerize e se ligue específica e firmemente a seqüências de DNA palindrômicas nos promotores de genes regulados. O receptor ligado a hormônio recruta então um grupo de proteínas conhecidas como o complexo coativador. Este complexo é necessário para iniciar a transcrição, e funciona recrutando tanto o mecanismo transcricional da célula quanto as histona acetiltransferases envolvidas na abertura da cromatina nas proximidades do promotor. A transcrição de inúmeros genes que contêm GREs (elementos de resposta a glicocorticoides) em seus promotores é ativada pelo GR. Estes incluem genes envolvidos na gliconeogênese, no metabolismo

intermediário e na resposta ao estresse.

Além do controle transcricional exercido pelo GR em GREs, numerosos genes, particularmente aqueles envolvidos na resposta à inflamação, devem ser controlados através de mecanismos alternativos, visto que GREs não aparecem nos promotores desses genes. Os promotores de

5 numerosos genes pró-inflamatórios contêm sítios de ligação para os fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e AP-1. Já foi mostrado que o complexo GR/ligante reprime a transcrição de genes pró-inflamatórios interagindo diretamente com NF- $\kappa$ B ou AP-1 e prevenindo a supra-regulação transcricional pelos

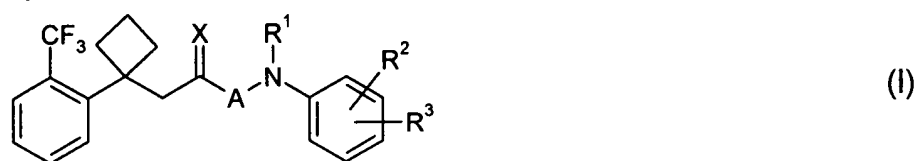
10 fatores de transcrição. Trabalhos *in vitro* GR mutantes incapazes de se ligar a DNA demonstraram que a transrepressão mediada por GR pode ser geneticamente dissociada da transativação. Esta dissociação é ainda suportada por um estudo onde foram gerados camundongos transgênicos 'knock-in' nos quais o GR do tipo selvagem foi substituído por um mutante de domínio

15 de ligação de DNA semelhante. Esses camundongos foram incapazes de regular genes-alvo de GR GRE-dependentes tais como tirosina amino transferase (TAT) ou genes que são negativamente regulados através de interação com um GRE negativo, tal como pró-opiomelanocortina (POMC). Em contraste, esses camundongos são capazes de causar a transrepressão de

20 genes ativados por NF- $\kappa$ B ou AP-1. Por conseguinte, o modelo atualmente aceito para controle de inflamação com corticosteroides prevê que GR, NF $\kappa$ B e AP-1 interagem em uma rede reguladora complexa levando à repressão da expressão de citocinas. De acordo com este modelo um modulador de glicocorticoide que reteria a atividade de transrepressão e perderia

25 a atividade de transativação teria menos efeitos colaterais associados à supressão adrenal, alterações comportamentais, e gliconeogênese. Os efeitos anti-inflamatórios seriam retidos.

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I:



onde

A é CH<sub>2</sub> ou C=O;

R<sup>1</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são cada um independentemente H, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> ou um  
anel heteroarila de cinco membros opcionalmente substituído; ou

5 R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos formam um anel heteroarila de seis membros  
substituído com 0-2 substituintes selecionados do grupo que consiste em  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e oxo, com a condição de que quando R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos formarem  
um anel oxazolinila, A é CH<sub>2</sub>;

X é O ou N-OR<sup>4</sup>, onde R<sup>4</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

10 e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

Um outro aspecto da invenção refere-se a um método de trata-  
mento de uma doença anti-inflamatória através da modulação de um recep-  
tor de glicocorticoide compreendendo administrar a um indivíduo com ne-  
cessidade do mesmo um composto de fórmula I ou sais farmacêuticamente  
15 aceitáveis do mesmo.

Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica  
compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou  
sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo; e um excipiente farmaceuti-  
camente aceitável.

20 Todas as publicações citadas neste relatório estão aqui incorpo-  
radas em sua integridade a título de referência.

A menos que de outra forma indicado, os seguintes termos usa-  
dos neste Pedido, incluindo o relatório descritivo e as reivindicações, têm as  
definições dadas abaixo. Deve ser observado que, conforme usado no rela-  
tório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "u-  
25 ma" e "o/a" incluem seus correspondentes no plural a menos que o contexto  
indique nitidamente o contrário.

"Alquila" significa a porção hidrocarboneto saturado, monovalen-  
te, linear ou ramificado, consistindo somente em átomos de carbono e hi-  
drogênio, tendo de um a doze átomos de carbono. "Alquila inferior" refere-se  
30 a um grupo alquila de um a seis átomos de carbono, isto é, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila.  
Exemplos de grupos alquila incluem, porém sem limitação, metila, etila, pro-

pila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, n-hexila, octila, dodecila, e similares.

"Arla" significa uma porção hidrocarboneto aromático cíclico monovalente consistindo em um anel aromático monocíclico, bicíclico ou tricíclico. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído da maneira definida neste relatório. Exemplos de porções arila incluem, porém sem limitação, fenila, naftila, fenantrila, fluorenila, indenila, pentalenila, azulenila, oxidifenila, bifenila, metilenodifenila, aminodifenila, difenilsulfidila, difenilsulfonila, difenilisopropilidenila, benzodioxanila, benzofuranila, benzodioxilila, benzopirranila, benzoxazinila, benzoxazinonila, benzopiperadinila, benzopiperazinila, benzopirrolidinila, benzomorfolinila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila opcionalmente substituídos, e similares, inclusive derivados parcialmente hidrogenados dos mesmos.

Os termos "halo", "halogênio" e "halogeneto", que podem ser usados alternadamente, referem-se a um substituinte flúor, cloro, bromo, ou iodo.

"Haloalquila" significa alquila como definido neste relatório onde um ou mais hidrogênios foram substituídos com o mesmo halogênio ou com halogênios diferentes. Haloalquilas exemplificativas incluem  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ , perfluoralquila (por exemplo,  $-\text{CF}_3$ ), e similares.

"Heteroarila" significa um radical monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos no anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O, ou S, os outros átomos do anel sendo C, ficando entendido que o ponto de ligação do radical heteroarila será em um anel aromático. O anel heteroarila pode ser opcionalmente substituído como definido neste relatório. Exemplos de porções heteroarila incluem, porém sem limitação, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tetrazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirazinila, tienila, benzo-tienila, tiofenila, furanila, piranila, piridila, pirrolila, pirazolila, pirimidila, quinolinila, isoquinolinila, benzofurila, benzotiofenila, benzotipiranila, benzimidazolila, benzo-oxazolila, benzo-oxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzopiranila, indolila, isoindolila, triazolila, triazinila, quinoxalinila, purinila,

quinazolinila, quinolizinila, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, azepinila, diazepinila, acridinila opcionalmente substituídos e similares, inclusive derivados parcialmente hidrogenados dos mesmos.

"Heterociclila" significa uma porção saturada monovalente, consistindo em um a três anéis, incorporando um, dois, ou três ou quatro heteroátomos (escolhidos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre). O anel heterociclila pode ser opcionalmente substituído como definido neste relatório. Exemplos de porções heterociclila incluem, porém sem limitação, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, azepinila, pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, quinuclidinila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, tiadiazolilidinila, benzotiazolidinila, benzoazolilidinila, di-hidrofurila, tetra-hidrofurila, di-hidropiranila, tetra-hidropiranila, tiamorfolinila, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, di-hidroquinolinila, dihidrisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidrisoquinolinila opcionalmente substituídos, e similares.

"Opcionalmente substituído", quando usado em associação com "arila", "fenila", "heteroarila" "ciclo-hexila" ou "heterociclila", significa uma arila, fenila, heteroarila, ciclo-hexila ou heterociclila que é opcionalmente substituído independentemente com um a quatro substituintes, de preferência um ou dois substituintes selecionados de alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, hidroxialquila, halo, nitro, oxo, ciano, hidróxi, alcóxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquila, haloalcóxi, heteroalquila, -COR (onde R é hidrogênio, alquila, fenila ou fenilalquila),  $-(CR'R'')_n-COOR$  (onde n é um inteiro de 0 a 5, R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila, e R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila), ou  $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$  (onde n é um inteiro de 0 a 5, R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila, e R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila).

"Farmaceuticamente aceitável" significa que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que geralmente é segura, atóxica, e não é

biologicamente nem de qualquer outra forma indesejável e inclui o fato de que é aceitável para uso farmacêutico veterinário assim como humano.

"Sais farmacêuticamente aceitáveis" de um composto significa sais que são farmacêuticamente aceitáveis, conforme definido neste relatório, e que possuem a atividade farmacológica desejada do composto primitivo. Tais sais incluem:

sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido canforassulfônico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glico-heptônico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trimetilacético, e similares; ou

sais formados quando um próton ácido presente no composto primitivo é substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino-terroso, ou um íon de alumínio; ou coordena com uma base orgânica ou inorgânica. Bases orgânicas aceitáveis incluem dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, e similares. Bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e hidróxido de sódio.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis preferidos são os sais formados a partir de ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sódio, potássio, cálcio, zinco e magnésio.

Deve ficar entendido que todas as referências a sais farmacêuticamente aceitáveis incluem formas de adição de solvente (solvatos) ou formas cristalinas (polimorfos) definidas neste relatório, do mesmo sal de adição de ácido.

O termo "modular" significa a capacidade de uma molécula para alterar a função de uma molécula-alvo, por exemplo, pela ligação à molécula-alvo e estimulação ou inibição das respostas funcionais da molécula-alvo. "Modulador" significa uma molécula que interage com uma molécula-alvo e modula a mesma. As interações incluem, porém sem limitação, agonista, antagonista, e similares, definidas neste relatório.

"Agonista" significa uma molécula que interage com uma molécula-alvo e intensifica ou aumenta a função de uma molécula-alvo. Como tal, os agonistas incluem agonistas parciais e agonistas totais.

"Antagonista" significa uma molécula que direta ou indiretamente inibe ou suprime a função de uma molécula-alvo. Como tal, os antagonistas incluem antagonistas parciais e antagonistas totais.

"Doença" e "estado patológico" significam qualquer doença, condição, sintoma, distúrbio ou indicação.

"Doença inflamatória" significa estados ou indicações patológicas que são acompanhadas de processos inflamatórios, alérgicos, e/ou proliferativos e podem incluir:

(i) Doenças pulmonares: doenças pulmonares obstrutivas crônicas de qualquer gênese, particularmente asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS); bronquiectasia, bronquite de várias gêneses; todas as formas de doenças pulmonares restritivas, particularmente alveolite alérgica; todas as formas de edema pulmonar, particularmente edema pulmonar tóxico; todas as formas de doenças pulmonares intersticiais de qualquer gênese, por exemplo, pneumonite associada à radiação; e sarcoidose e granulomatoses, particularmente doença de Boeck.

(ii) Doenças reumáticas ou doenças autoimunes ou doenças articulares: todas as formas de doenças reumáticas, especialmente artrite reumatoide, febre reumática aguda, e polimialgia reumática; artrite reativa; doenças reumáticas do tecido mole; doenças inflamatórias do tecido mole de outras gêneses; sintomas artríticos em doenças articulares degenerativas (artroses); artrite traumática; colagenoses de qualquer gênese, por exemplo,

lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma, polimiosite, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, doença de Still, e síndrome de Felty;

(iii) Doenças alérgicas: todas as formas de reações alérgicas, por exemplo edema angioneurótico, febre do feno, picadas de inseto, reações alérgicas o fármacos, derivados do sangue, agentes de contraste etc., choque anafilático (anafilaxia), urticária, edema angioneurótico, e dermatite de contato;

(iv) Doenças do tipo vasculite: panarterite nodosa, poliarterite nodosa, arterite temporal, granulomatose de Wegner, artrite de células gigantes, e eritema nodoso;

(v) Doenças dermatológicas: dermatite atópica, particularmente em crianças; psoríase; pitiríase vermelha do pilar; doenças eritematosas desencadeadas por várias influências nocivas, por exemplo, raios, produtos químicos, embriaguez etc.; dermatoses bolhosas; doenças do complexo liquenoide; prurido (por exemplo, de gênese alérgica); dermatite seborréica; rosácea; pênfigo vulgar; eritema multiforme exsudativo; balanite; vulvite; perda de cabelo, tal como ocorre na alopecia em áreas; e linfomas de células T cutâneas;

(vi) Doenças renais: síndrome nefrótica; e todos os tipos de nefrite, por exemplo, glomerulonefrite;

(vii) Doenças hepáticas: desintegração aguda das células hepáticas; hepatite aguda de várias gêneses, por exemplo, viral, tóxica, induzida por fármacos; e hepatite cronicamente agressiva e/ou cronicamente intermitente;

(viii) Doenças gastrointestinais: doenças do intestino inflamado, por exemplo, enterite regional (doença de Crohn), colite ulcerosa; gastrite; esofagite péptica (refluxoesofagite); e gastroenterite de outras gêneses, por exemplo, espru não-tropical;

(ix) Doenças proctológicas: eczema anal; fissuras; hemorroidas; e proctite idiopática;

(x) Doenças oculares: ceratite alérgica, uveíte ou irite; conjuntivite, blefarite; neurite ótica; coroidite; e oftalmia simpática;

(xi) Doenças da área do ouvido, nariz, e garganta (ENT): rinite alérgica ou febre do feno; otite externa, por exemplo, causada por eczema de contato, infecção etc.; e otite média;

(xii) Doenças neurológicas: edema cerebral, particularmente edema cerebral associado a tumor; esclerose múltipla; encefalomielite aguda; meningite; lesão aguda do cordão espinhal; derrame; e várias formas de convulsões, por exemplo, espasmos de nutação;

5 (xiii) Doenças sanguíneas: anemia hemolítica adquirida; e trombocitopenia idiopática;

(xiv) Doenças tumorosas: leucemia linfática aguda; linfoma maligno; linfogranulomatoses; linfossarcoma; metástases extensivas, particularmente em carcinoma de mama, carcinoma brônquico e carcinoma de  
10 próstata;

(xv) Doenças endócrinas: oftalmopatia endócrina; orbitopatia endócrina; crise tirotóxica; tireoidite de Quervain; tireoidite de Hashimoto; doença de Basedow; tireoidite granulomatosa; estruma linfomatosa; e doença de Grave;

15 (xvi) Transplantes de órgãos e tecidos e doenças do enxerto versus hospedeiro;

(xvii) Estados de choque graves, por exemplo, choque séptico, choque anafilático, e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS);

(xviii) Terapia de reposição em: insuficiência adrenal primária  
20 congênita, por exemplo, síndrome adrenogenital; insuficiência adrenal primária adquirida, por exemplo, doença de Addison, adrenalite autoimune, pós-infecção, tumores, metástases etc.; insuficiência adrenal secundária congênita, por exemplo, hipopituitarismo congênito; e insuficiência adrenal secundária adquirida, por exemplo, pós-infecção, tumores, metástases etc.;

25 (xix) Dor de gênese inflamatória, por exemplo, lumbago; e

(xx) vários outros estados ou condições patológicas inclusive diabetes tipo I (diabetes dependente de insulina), osteoartrite, síndrome de Guillain-Barre, restenose subsequente à angioplastia coronariana transluminal percutânea, mal de Alzheimer, dor aguda e crônica, aterosclerose, lesão  
30 de reperfusão, doenças de reabsorção óssea, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, lesão térmica, lesão de múltiplos órgãos secundária a trauma, meningite purulenta aguda, enterocolite necrotizante e síndro-

mes associadas à hemodiálise, leucoferese, e transfusão de granulócitos.

"Indivíduo" significa mamíferos e não-mamíferos. Mamíferos significa qualquer membro da classe Mammalia incluindo, porém sem limitação, seres humanos; primatas não-humanos tais como chimpanzés e outras espécies de símios e macacos; animais de criação tais como gado bovino, equino, ovino, e suíno; animais domésticos tais como coelhos, cachorros, e gatos; animais de laboratório incluindo roedores, tais como ratos, camundongos, e porquinhos-da-índia; e similares. Exemplos de não-mamíferos incluem, porém sem limitação, pássaros, e similares. O termo "indivíduo" não denota uma idade ou sexo particular.

"Tratar" ou "tratamento" de um estado patológico inclui:

(i) prevenir o estado patológico, isto é, fazer com que os sintomas clínicos da doença não se desenvolvam em um indivíduo que pode ser exposto ou predisposto à doença, mas que ainda não sentiu ou apresentou sintomas da doença.

(ii) inibir o estado patológico, isto é, interromper o desenvolvimento da doença ou seus sintomas clínicos, ou

(iii) aliviar o estado patológico, isto é, causar uma regressão temporária ou permanente da doença ou seus sintomas clínicos.

Os termos "tratar", "contatar" e "reagir" quando se referem a uma reação química significam adicionar ou misturar dois ou mais reagentes em condições apropriadas para produzir o produto indicado e/ou desejado. Deve ser observado que a reação que produz o produto indicado e/ou desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que foram inicialmente adicionados, isto é, pode haver um ou mais intermediários que são produzidos na mistura que finalmente leva à formação do produto indicado e/ou desejado.

Em uma modalidade a presente invenção fornece um composto da fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo onde A é  $\text{CH}_2$ . Em uma outra modalidade a presente invenção fornece um composto da fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo onde A é  $\text{C}=\text{O}$ .

Em uma modalidade a presente invenção fornece um composto

da fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo onde  $R^1$  é H.

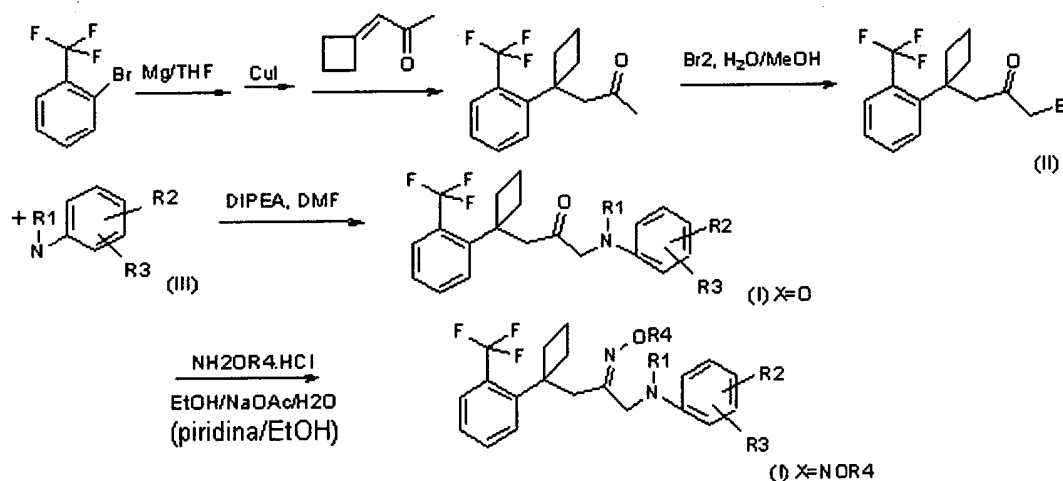
Em uma modalidade a presente invenção fornece um composto da fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo onde  $R^2$  é H e  $R^3$  é  $CF_3$ ,  $NO_2$  ou um anel heteroarila de cinco membros opcionalmente substituído. Em uma outra modalidade a presente invenção fornece um composto da fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo onde  $R^2$  é H e  $R^3$  é um anel heteroarila de cinco membros opcionalmente substituído. Em ainda uma outra modalidade a presente invenção fornece um composto da fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo onde  $R^2$  é H e  $R^3$  é um anel heteroarila de cinco membros opcionalmente substituído que está na posição para.

Em uma modalidade a presente invenção fornece um composto da fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo onde  $R^2$  e  $R^3$  juntos formam um anel heteroarila de seis membros substituído com 2 substituintes selecionados do grupo que consiste em  $C_1$ - $C_6$  alquila e oxo, com a condição de que quando  $R^2$  e  $R^3$  juntos formarem um anel oxazolinila, A é  $CH_2$ .

Em uma modalidade a presente invenção fornece um composto da fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo onde X é O ou  $N-OR^4$ , onde  $R^4$  é H ou  $C_1$ - $C_6$ alquila.

Compostos de fórmula (I) onde A é  $CH_2$  podem ser preparados pelo método apresentado no esquema 1.

### Esquema 1:

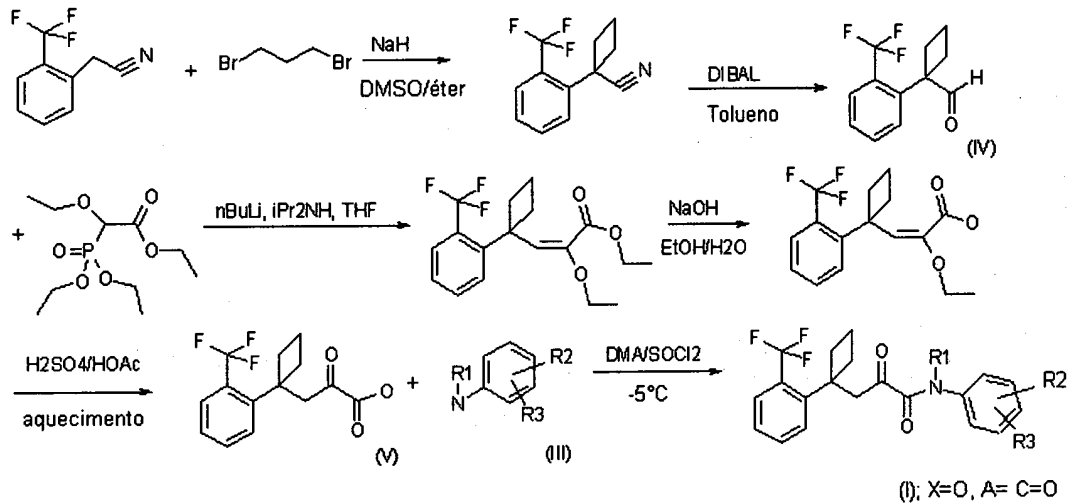


O intermediário, 1-bromo-3-[1-(2-trifluorometoli-fenil)-ciclobutil]-

propan-2-ona, de fórmula (II) pode ser preparado usando os materiais de partida, 1-bromo-2-trifluorometil-benzeno e 1-ciclobutilideno-propan-2-ona. Reação do composto de fórmula (II) intermediário com as fenilaminas substituídas de fórmula (III) em uma solução de di-isopropil etilamina e dimetilformamida resulta nos compostos de 2-oxo-propilamina de fórmula (I). Reação adicional com hidroxilamina (com ou sem substituintes alquila) resulta nos compostos de propanona oxima de fórmula (I).

O esquema 2 apresenta a abordagem que é usada para obter compostos de fórmula (I) onde A é C=O como definido acima.

10 Esquema 2:



2-Trifluorometil-fenil acetonitrila é misturada com 1,2-dibromo-propano para produzir o composto de ciclobutanocarbonitrila, que é então reagido com hidreto de di-isobutilalumínio em tolueno resultando no intermediário de ciclobutanocarbaldeído de fórmula (IV). Este intermediário é então misturado com éster etílico do ácido dietóxi-fosforil-etóxi-acético, seguido de duas etapas de hidrólise para produzir o ácido 2-oxo-3-[1-2(trifluorometil-fenil)-ciclobutil-propionico de fórmula (V). Por fim, reação com as fenilaminas de fórmula (III) na presença de cloreto de tionila e dimetilacetamida resulta nos compostos de propionamida de fórmula (I).

20 Em geral, a nomenclatura usada neste Pedido baseia-se no AUTONOM<sup>®</sup> v.4.0, um sistema computadorizado do Beilstein Institute para a geração da nomenclatura sistemática do IUPAC.

As estruturas químicas mostradas neste relatório foram prepara-

das usando o ISIS<sup>®</sup> versão 2.2. Qualquer valência aberta que aparece em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas estruturas desta invenção (que não radicais substituintes) indica a presença de um hidrogênio.

5 A presente invenção inclui composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto da presente invenção, ou um isômero individual, uma mistura racêmica ou não-racêmica de isômeros ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, junto com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente similares componentes terapêuticos e/ou profiláticos.

10 Em geral, os compostos da presente invenção serão administrados em uma quantidade terapêuticamente eficaz por qualquer um dos modos de administração aceitos para agentes com utilidades semelhantes. As faixas de dosagem adequadas são tipicamente 1 - 500 mg ao dia, tais como 1 - 100 mg ao dia, ou 1 - 30 mg ao dia, dependendo de numerosos  
15 fatores tais como a gravidade da doença a ser tratada, a idade e o estado de saúde relativo do indivíduo, a potência do composto usado, a via e a forma de administração, a indicação para qual a administração se volta, e as preferências e experiência do profissional de saúde envolvido. Um versado na técnica de tratar tais doenças será capaz, sem experimentação desnecessária e confiando em seu conhecimento pessoal e na descrição deste  
20 Pedido, de determinar a quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos da presente invenção para uma dada doença.

Em geral, os compostos da presente invenção serão administrados como formulações farmacêuticas inclusive aquelas adequadas para  
25 administração oral (incluindo bucal e sublingual), retal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, ou parenteral (incluindo intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutânea e intravenosa) ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação. O modo de administração preferido geralmente é o oral usando um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflição.  
30

Um composto ou compostos da presente invenção, junto com um ou mais adjuvantes, veículos ou diluentes convencionais, podem ser co-

locados na forma de composições farmacêuticas e dosagens unitárias. As composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária podem ser compreendidas de componentes convencionais nas proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios ativos adicionais, e as formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do componente ativo condizente com a faixa de dosagem diária a ser empregada. As composições farmacêuticas podem ser empregadas como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas cheias, semissólidos, pós, formulações de liberação sistemática, ou líquidos tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias para uso oral; ou na forma de supositórios para administração retal ou vaginal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral. Formulações contendo cerca de 1 mg de componente ativo ou, de forma mais ampla, cerca de 0,01 a cerca de 100 mg, por comprimido, são por conseguinte formas de dosagem unitária representativas adequadas.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em uma ampla variedade de formas de dosagem para administração oral. As composições farmacêuticas e as formas de dosagem podem compreender um composto ou compostos da presente invenção ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos como o componente ativo. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. Preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, cápsulas de gelatina vazias, supositórios, e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também podem agir como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimido, ou um material encapsulante. Nos pós, o veículo geralmente é um sólido finamente dividido que é uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Nos comprimidos, o componente ativo geralmente é misturado com o veículo tendo a capacidade de aglutinação necessária nas proporções adequadas e compactado no formato e tamanho desejados. Os pós e comprimidos de preferência contêm de cerca de 1% a cerca de 70% do composto ativo. Veículos

adequados incluem, porém sem limitação, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau, e similares. O termo "preparação" pretende incluir a formulação do composto ativo com material encapsulante como veículo, oferecendo uma cápsula na qual o componente ativo, com ou sem veículos, é envolvida por um veículo, que está associado à mesma. Da mesma forma, cápsulas de gelatina vazias e pastilhas estão incluídas. Comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, cápsulas de gelatina vazias, e pastilhas podem ser formas sólidas adequadas para administração oral.

Outras formas adequadas para administração oral incluem preparações em forma líquida incluindo emulsões, xaropes, elixires, soluções aquosas, suspensões aquosas, ou preparações em forma sólida que devem ser convertidas imediatamente antes do uso em preparações em forma líquida. Emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções em propileno glicol aquoso ou podem conter agentes emulsificantes, por exemplo, tais como lecitina, mono-oleato de sorbitano ou acácia. Soluções aquosas podem ser preparadas por dissolução do componente ativo em água e adição de corantes, flavorizantes, estabilizantes e agentes espessantes adequados. Suspensões aquosas podem ser preparadas por dispersão do componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, e similares agentes suspensores bastante conhecidos. Preparações em forma sólida incluem soluções, suspensões, e emulsões, e podem conter, além do componente ativo, corantes, flavorizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes, e similares.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo injeção de bolo ou infusão contínua) e podem ser apresentados em forma de dose unitária em ampolas, seringas prontas para uso, infusão de pequeno volume ou recipientes com múltiplas doses com um conservante adicionado. As com-

posições podem adquirir formas tais como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, por exemplo soluções em polietileno glicol aquoso. Exemplos de veículos, diluentes, solventes ou veículos oleosos ou não-aquosos incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo, óleo de oliva), ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, oleato de etila), e podem conter agentes de formulação tais como agentes conservantes, umectantes, emulsificantes ou suspensores, estabilizantes e/ou dispersantes.

Alternativamente, o componente ativo pode estar na forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização da solução para constituição antes do uso com um veículo adequado, por exemplo, água estéril livre de pirogênio.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração tópica à epiderme como pomadas, cremes ou loções, ou como um emplastro transdérmico. Pomadas e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes adequados. Loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e em geral também vão conter um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes espessantes, ou agentes corantes. Formulações adequadas para administração tópica na boca incluem trociscos compreendendo agentes ativos em uma base flavorizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o componente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e colutórios compreendendo o componente ativo em um veículo líquido adequado.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração como supositórios. Uma cera de baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de glicerídeos de ácidos graxos ou manteiga de cacau primeiro é derretida e o componente ativo é dispersado homoganeamente, por exemplo, por agitação. A mistura homogênea derretida é então despejada em formas de tamanho conveniente, deixada esfriar, e solidificar.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para

administração vaginal. Pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays contendo além do componente ativo veículos tais como aqueles conhecidos na técnica como apropriados.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração nasal. As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente à cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, uma pipeta ou spray. As formulações podem ser apresentadas na forma de dose única ou de doses múltiplas. No caso de um conta-gotas ou pipeta, isto pode ser obtido pelo paciente administrando um volume predeterminado apropriado da solução ou suspensão. No caso de um spray, isto pode ser obtido por exemplo por meio de uma bomba spray de atomização regulada.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração aerossol, particularmente ao trato respiratório e incluindo a administração nasal. O composto geralmente terá um tamanho de partícula pequeno por exemplo da ordem de 5 (cinco) microns ou menos. Este tamanho de partícula pode ser obtido por meios conhecidos na literatura, por exemplo por micronização. O componente ativo é fornecido em uma embalagem pressurizada com um propelente adequado tal como clorofluorocarbano (CFC), por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoroetano, ou dióxido de carbono ou outro gás adequado. O aerossol também pode conter convenientemente um tensoativo tal como lecitina. A dose de fármaco pode ser controlada por uma válvula regulada. Alternativamente os componentes ativos podem ser fornecidos na forma de um pó seco, por exemplo uma mistura em pó do composto em uma base de pó adequada tal como lactose, amido, derivados de amido tais como hidroxipropilmetil celulose e polivinilpirrolidina (PVP). O veículo de pó vai formar um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser apresentada na forma de dose unitária por exemplo em cápsulas ou cartuchos de por exemplo gelatina ou embalagens tipo bolha das quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Quando desejado, as formulações podem ser preparadas com

revestimentos entéricos adaptados para administração com liberação sistemática ou controlada do componente ativo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos para distribuição transdérmica ou subcutânea de fármacos. Estes sistemas de distribuição são vantajosos quando a liberação sistemática do composto é necessária e quando a complacência do paciente com o regime de tratamento é crucial. Os compostos em sistemas de distribuição transdérmica frequentemente são presos a um suporte sólido adesivo à pele. O composto de interesse também pode ser combinado um intensificador de penetração, por exemplo, Azona (1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona). Os sistemas de distribuição de liberação sistemática são inseridos subcutaneamente na camada subdérmica por cirurgia ou injeção. Os implantes subdérmicos encapsulam o composto em uma membrana solúvel em lipídio, por exemplo, borracha de silicone, ou um polímero biodegradável, por exemplo, ácido polilático.

As preparações farmacêuticas de preferência estão em formas de dosagem unitária. Nesta forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, a embalagem contendo quantidades distintas da preparação, tais como comprimidos embalados, cápsulas, e pós em frascos ou ampolas. Também, a forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, comprimido, cachet ou pastilha, ou pode ser o número apropriado de qualquer uma destas formas embaladas.

Outros veículos farmacêuticos adequados e suas formulações estão descritos em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, editado por Martin, Mack Publishing Company, 19ª edição, Easton, Pensilvânia. Formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da presente invenção estão descritas nos exemplos 6-12.

### Exemplos

As preparações e os exemplos a seguir são dados para possibilitar que os versados na técnica entendam mais claramente e pratiquem a presente invenção. Eles não devem ser considerados como limitativos do escopo da invenção, mas simplesmente como ilustrativos e representativos

da mesma. As abreviações a seguir podem ser usadas nos exemplos: EtOAc: acetato de etila; THF: tetra-hidrofurano; TA: temperatura ambiente.

Exemplo 1: 4-Metil-6-{2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propilamino}-benzo[d][1,2]oxazin-1-ona

## 5 Precursores

### 1-[1-(2-Trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona

Uma solução de brometo de 2-trifluorometil-fenilmagnésio foi preparada em uma atmosfera de nitrogênio a partir de magnésio (1,02 g, 43 mmols) e 1-bromo-2-trifluorometil-benzeno (10,31 g, 46 mmols) em THF e resfriada para -5°C. Iodeto cuproso (3,53 g, 18,5 mmols) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a -5°C por 5 minutos, e em seguida rapidamente resfriada para -70°C. 1-Ciclobutilideno-propan-2-ona (1,2 g, 11 mmols) foi adicionada em gotas por meio de uma seringa à mistura, que foi então agitada por uma hora a -70°C e deixada esquentar até a temperatura ambiente. A mistura reacional foi despejada em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e o THF foi evaporado a vácuo. O resíduo resultante foi extraído com cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados por evaporação a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando um aumento gradual na concentração de eluente (2%-10% éter-hexano) para dar 5,56 g de produto.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ 7,63(dd, 1H), 7,45(t, 1H), 7,28(m, 2H), 3,05(s, 2H), 2,52(m, 4H), 2,08(m, 1H), 1,8(m, 1H), 1,68(s, 3H).

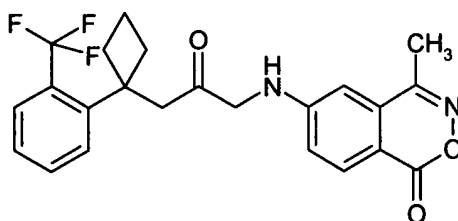
### 1-Bromo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona

A uma solução gelada de 1-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona (2,56 g, 10 mmols) em MeOH (15 ml) foi adicionado Br<sub>2</sub> (0,5 ml, 10 mmols) lentamente por meio de uma seringa. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos a 0°C, e em seguida 30 minutos à temperatura ambiente. À mistura reacional foi adicionada H<sub>2</sub>O (15 ml) e a mistura foi agitada por 15 minutos à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por TLC, e TLC não mostrou sobra de material de partida 15 minutos depois da adição de H<sub>2</sub>O. A solução resultante foi extraída duas vezes com 25% de n-hexano em EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados duas vezes

com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , secos em sulfato de sódio e concentrados por evaporação a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel com 2% de éter-hexano para dar 1,97 g de produto.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7,67(dd, 1H), 7,46(t, 1H), 7,32(t, 1H), 7,22(t, 1H), 3,32(s, 2H), 3,27(s, 2H), 2,55(t, 4H), 2,12(m, 1H), 1,83(m, 1H).

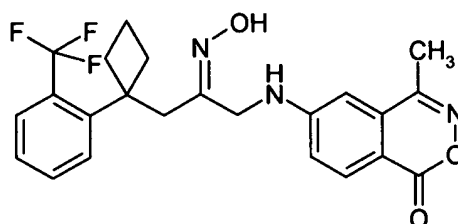
4-Metil-6-{2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propilamino}-benzo[d]-1,2]oxazin-1-ona



Uma solução de 0,35 g (1,04 mmol) de 1-bromo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona, 0,184 g (1,04 mmol) de 6-amino-4-metil-benzo[d][1,2]oxazin-1-ona e 0,2 ml (1,1 mmol) de di-isopropil etilamina em 10 ml de DMF foi aquecida a  $80^\circ\text{C}$  por uma noite. A mistura reacional foi distribuída entre EtOAc e  $\text{H}_2\text{O}$ . A camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com  $\text{H}_2\text{O}$ , seca e concentrada por evaporação a vácuo. O resí-  
15 duo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc-hexano a 10% e 20%) para dar 26 mg de produto.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8,08(d, 1H), 7,67(dd, 1H), 7,38(dd, 1H), 7,28(d, 1H), 7,18(d, 1H), 6,71(dd, 1H), 6,33(d, 1H), 5,25(t, 1H), 3,46(b, 1H), 3,18(s, 2H), 2,59(m, 4H), 2,44(s, 3H), 2,14(m, 1H), 1,86(m, 1H). MS (ei):  
20  $\text{M}^{(+)}+\text{H}=431$ ,  $\text{M}^+-\text{H}=429$

Exemplo 2: 1-(4-Metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-ilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona oxima



Uma solução de 29 mg de 4-metil-6-{2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-

fenil)-ciclobutil]-propilamino}-benzo[d][1,2]oxazin-1-ona em EtOH (8 ml) foi tratada com 1 ml de uma solução de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  a 50% em  $\text{H}_2\text{O}$  e NaOAc (15 mg). A solução foi aquecida ao refluxo por duas horas e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (10%-40% de EtOAc-hexano) para dar 2 mg de produto.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO),  $\delta$  7,85(dd, 1H), 7,6(m, 1H), 7,52(d, 1H), 7,32(tt, 1H), 7,23(dd, 1H), 6,92(dd, 2H), 3,69\*(d, 2H), 3,42\*(d, 2H), 2,78(s, 2H), 2,55(m, 4H), 2,37(s, 3H), 2,0(m, 1H), 1,75(m, 1H). \* dois picos distinguíveis para rotâmeros diferentes, em uma proporção de 2:1. MS (ei):  $M^{(+)}+H=446$

Exemplo 3: 1-(3-Oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona oxima

Precursores

4-Nitro-N-(3-oxazol-5-il-fenil)-benzenossulfonamida

Uma solução de 3-oxazol-5-il-fenilamina (0,5 g, 3,1 mmols) e cloreto de 4-nitro-benzenossulfonila (0,91 g, 4,1 mmols) em piridina (20 ml) foi agitada durante um fim-de-semana à temperatura ambiente. O resíduo foi distribuído entre EtOAc e  $\text{H}_2\text{O}$ . A camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com  $\text{H}_2\text{O}$  e uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca e concentrada por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (5%-15% EtOAc-hexano) para dar 0,63 g de produto.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO),  $\delta$  8,47(s, 1H), 8,39(d, 2H), 8,04(d, 2H), 7,67(s, 1H), 7,48(m, 2H), 7,38(t, 1H), 7,1(d, 1H) MS (ei):  $M^{(+)}+H=346$

1-Metanossulfonil-4-nitro-benzeno-1-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona

Uma solução de 0,14 g (0,41 mmol) de 4-nitro-N-(3-oxazol-5-il-fenil)-benzenossulfonamida em 2 ml de DMF em uma atmosfera de nitrogênio foi agitada com NaH (15 mg de dispersão em óleo a 60%, 0,39 mmol) à temperatura ambiente por duas horas. 0,15 g (0,045 mmol) de 1-bromo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional foi distri-

buída entre EtOAc e H<sub>2</sub>O. A camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com H<sub>2</sub>O, seca e concentrada por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (5%-20% de EtOAc-hexano) para dar 162 mg de produto como um sólido branco.

5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ 8,25(d, 2H), 7,93(s, 1H), 7,71(d, 2H), 7,59(td, 1H), 7,53(dd, 1H), 7,32(m, 2H), 7,28(d, 1H), 7,03(m, 2H), 6,92(d, 2H), 3,9(b,2H), 3,03(s, 2H), 2,48(t, 4H), 2,08(m, 1H), 1,8(m, 1H). MS (ei): M<sup>(+)</sup>+H=600

1-(3-Oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-

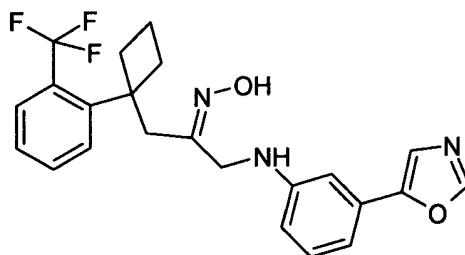
10 ona

Uma mistura de 1-metanossulfonil-4-nitro-benzeno-1-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona (160 mg, 0,27 mmol), PhSH (0,082 ml, 0,8 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (149 mg, 1,08 mmol), MeCN (10 ml) e DMSO (0,25 ml) foi aquecida até o refluxo por 30 minutos. A mistura reacional foi distribuída entre EtOAc e H<sub>2</sub>O. A camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com H<sub>2</sub>O, seca e concentrada por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (5%-15% de EtOAc-hexano) para dar 43,7 mg de produto.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ 8,27(d, 1H), 7,66(d, 1H), 7,38(d, 1H), 7,2(m, 3H), 7,08(td, 1H), 6,79(t, 1H), 6,45(m, 2H), 4,52(t, 1H), 3,45(b, 2H), 3,13(s, 2H), 2,57(m, 4H), 2,14(m, 1H), 1,87(m, 1H). MS (ei): M<sup>(+)</sup>+H=415, M<sup>(+)</sup>-H=413,

1-(3-Oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-

20 ona oxima



25 foi obtida de maneira análoga ao Exemplo 1 a partir de 1-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7,88(s, 1H), 7,7(t, 1H), 7,05-7,052(m, 5H), 6,98(m, 1H), 6,67(m, 1H), 6,35(t, 1H), 3,46(b, 2H), 2,86(s, 2H), 2,57(m, 4H), 2,28(m, 1H), 2,08(m, 1H). MS (ei):  $\text{M}^{(+)}+\text{H}=430$

Exemplo 4: 1-(4-Oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-

5 propan-2-ona oxima

Precursores

4-Nitro-N-(4-oxazol-5-il-fenil)-benzenossulfonamida foi obtida de maneira análoga a 4-nitro-N-(3-oxazol-5-il-fenil)-benzenossulfonamida com o uso de 4-oxazol-5-il-fenilamina e cloreto de 4-nitro-benzenossulfonila.

10 MS (ei):  $\text{M}^{(+)}+1=346$

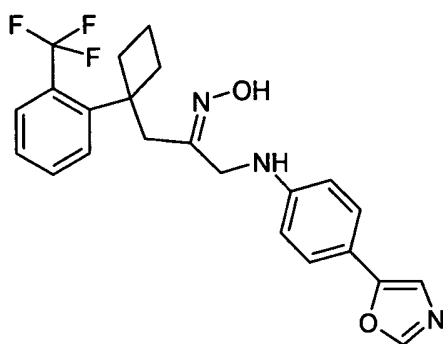
1-Metanossulfonil-4-nitro-benzeno1-(4-oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona foi obtida de maneira análoga a 1-metanossulfonil-4-nitro-benzeno1-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona com o uso de 4-nitro-N-(4-oxazol-  
15 5-il-fenil)-benzenossulfonamida e 1-bromo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8,24(d, 2H), 7,95(s, 1H), 7,69(d, 2H), 7,27-7,58(m, 4H), 6,93-7,18(m, 5H), 3,90(b, 2H), 3,04(s, 2H), 2,48(m, 4H), 2,10(m, 1H), 1,81(m, 1H). MS (ei):  $\text{M}^{(+)}+\text{H}=600$

20 1-(4-Oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona foi obtida de maneira análoga a 1-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7,81(s, 1H), 7,63(t, 1H), 7,5(m, 1H), 7,4(d, 2H), 7,1-7,3(m, 3H), 6,4(d, 2H), 4,53(b, 1H), 3,42(b, 2H), 3,12(s, 2H),  
25 2,57(m, 4H), 2,13(m, 1H), 1,85(m, 1H). MS (ei):  $\text{M}^{(+)}+\text{H}=415$

1-(4-Oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona oxima



foi obtida de maneira análoga a 1-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona oxima.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7,78(s, 1H), 7,68(t, 1H), 7,55(m, 1H), 7,45(m, 1H), 7,38(d, 2H), 7,32(m, 1H), 7,18(m, 1H), 6,37(d, 2H), 3,42(b, 1H), 3,15\*(s, 2H), 2,82\*(s, 2H), 2,52(m, 4H), 2,22(m, 1H), 2,05(m, 1H), 1,81(m, 2H)  
 \*mistura de syn e anti, a proporção é cerca de 1:1. MS (ei):  $\text{M}^{(+)}+\text{H}=430$

Exemplo 5: N-(4-Oxazol-5-il-fenil)-2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionamida

Precusores

10 1-(2-Trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbonitrila

Uma solução de 12,6 g de (2-trifluorometil-fenil)-acetonitrila e 7,6 ml de 1,2-dibromopropano em 36 ml de éter foram adicionados lentamente através de um funil conta-gotas a uma suspensão de 3,62 g de hidreto de sódio em 85 ml de DMSO a  $0^\circ\text{C}$ . Depois da adição, o banho de água gelada  
 15 foi deixado esquentar até a temperatura ambiente lentamente e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A reação foi cautelosamente resfriada bruscamente com isopropila e  $\text{H}_2\text{O}$ . A suspensão ficou límpida. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com éter. Os extratos orgânicos combinados foram combi-  
 20 nados, secos e concentrados por evaporação a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc-hexano a 2%-4%) para dar 8,5 g de produto como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7,72 (dd, 1H), 7,58(t, 1H), 7,45(, 1H), 7,33(d, 1H) 2,92(m, 2H), 2,71(m, 2H), 2,54(m, 1H), 1,96(m, 1H).

25 1-(2-Trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbaldeído

50,7 ml de hidreto de di-isobutilalumínio foram adicionados em

gotas durante duas horas a uma solução de 8,5 g de 1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbonitrila em 85 ml de tolueno a 0°C. Depois da adição, o banho de água gelada foi deixado esquentar até a temperatura ambiente lentamente e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma  
 5 noite. A mistura reacional foi despejada em 200 ml de ácido sulfúrico a 5% em água gelada, e agitada por 10 minutos. A mistura foi extraída quatro vezes com éter. Os extratos etéreos combinados foram secos e concentrados por evaporação a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc-hexano a 5%) para dar 6,2 g de produto.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  9,7(s, 1H), 7,68(d, 1H), 7,57(t, 1H), 7,4(t, 1H), 7,27(d, 1H), 2,77(m, 2H), 2,62(m, 2H), 2,12(m, 1H), 1,87(m, 1H)

Éster etílico do ácido 2-etóxi-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-acrílico

4,4 ml (11 mmols) n-butilítio foram adicionados em gotas a uma solução de 1,28 ml (9,2 mmols) de di-isopropilamina em 25 ml de THF a 0°C e agitados por mais 30 minutos a 0°C. Em seguida 1,97 g (7,4 mmols) de fosfonato, éster etílico do ácido (dietóxi-fosforil)-etóxi-acético foi adicionado  
 15 em gotas e agitado por mais 20 minutos a 0°C. 1,4 g (6,1 mmols) de 1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbaldeído em 5 ml de THF foi adicionado em gotas a 0°C. O banho de água gelada foi deixado esquentar até a temperatura ambiente lentamente e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por um fim-de-semana. A reação foi resfriada bruscamente com cloreto de amônio aquoso saturado. A mistura resultante foi extraída com EtOAc. A solução de EtOAc foi levada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca e concentrada por evaporação a vácuo. O resíduo foi  
 20 purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc-hexano a 3%) para dar 0,61 g de produto.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,93-7,61(m, 3H), 7,27(q, 1H), 6,75\*(d, 1H), 5,77\*(d, 1H)3,92(q, 2H), 3,79(q, 2H), 2,42-2,73(m, 4H), 2,07(m, 1H), 1,78(m, 1H)1,32(t, 3H), 1,11(t, 3H). \*mistura de syn e anti, a proporção é cerca de  
 30 2:1.

Ácido 2-etóxi-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-acrílico

4,6 g de éster etílico do ácido 2-etóxi-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-

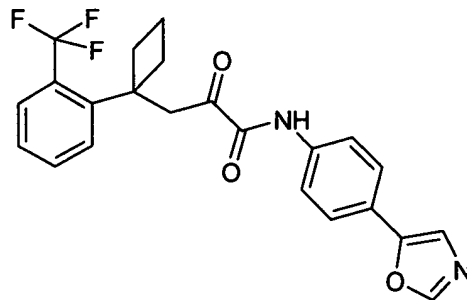
ciclobutil]-acrílico, 4,3 g de hidróxido de sódio, 100 ml de EtOH e 50 ml de água (etanol-água 2:1) foram misturados e agitados por duas horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a vácuo, o resíduo foi distribuído entre água e EtOAc, e a solução aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 1 N, e extraída com EtOAc. Os extratos de EtOAc foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos e concentrados por evaporação a vácuo. 4,3 g de produto foram obtidos e usados na reação seguinte sem purificação posterior.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ 7,629 (d, 1H), 7,42(q, 1H), 7,28(q, 1H), 7,18(t, 1H), 6,87(b, 1H), 3,97(q, 2H), 2,55(m, 4H), 2,12(m, 1H), 1,85(m, 1H), 1,17(t, 3H).

Ácido 2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propiónico

4,6 g de ácido 2-etóxi-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-acrílico foram agitados em 100 ml de ácido sulfúrico a 1 M e 15 ml de ácido acético concentrado por uma noite a 100°C. Água foi adicionada, extraída com EtOAc, e a solução de EtOAc foi seca e concentrada por evaporação a vácuo. O produto (4,1 g) foi obtido como um óleo marrom.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ 7,62( d,1H), 7,42(t, 1H), 7,3(d, 1H), 7,22(d, 1H), 3,56(s, 2H), 2,57(m, 4H), 2,15(m,1H), 1,85(m, 1H). MS (ei): M<sup>(+)</sup>-H=285  
N-(4-oxazol-5-il-fenil)-2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionamida

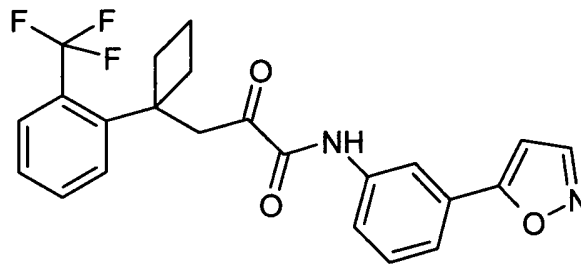


0,052 ml de cloreto de tionila foi adicionado a uma solução de 0,1 g de ácido 2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propiónico em 2 ml de dimetil acetamida a -5°C, e agitado por 30 minutos a -5°C. Em seguida 56 mg de 4-oxazol-5-il-fenilamina foram adicionados em forma sólida e agitados por uma hora à temperatura ambiente. Carbonato de potássio foi adicionado e agitado por uma noite à temperatura ambiente. A reação foi res-

friada bruscamente com água e extraída com EtOAc. Os extratos de EtOAc combinados foram lavados duas vezes com água, secos e concentrados por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (EtOAc-hexano a 10%-20%) para dar 63 mg de produto.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7,83(d, 2H), 7,62(s, 1H), 7,15(s, 1H), 6,77(d, 2H), 3,92(b, 2H). MS (ei):  $\text{M}^{(+)}+\text{H}=161$

Exemplo 6: N-(3-Isoxazol-5-il-fenil)-2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionamida



10 foi obtida de maneira análoga à N-(4-oxazol-5-il-fenil)-2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionamida com o uso de ácido 2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionico e 3-isoxazol-5-il-fenilamina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62(s, 1H), 8,0(d, 2H), 7,7(s, 1H), 7,6(m, 3H), 7,39(t, 1H), 7,27(m, 2H), 3,68(s, 2H), 2,58(m, 4H), 2,16(m, 1H), 1,86(m, 1H). MS (ei):  $\text{M}^{(+)}+\text{H}=429$ ,  $\text{M}^+-\text{H}=427$

15 Exemplo 7: Formulações

Preparações farmacêuticas para distribuição por várias vias são formuladas da maneira mostrada nas Tabelas a seguir. "Componente ativo" ou "composto ativo" conforme usado nas Tabelas significa um ou mais dos compostos de fórmula I.

20 Composição para administração oral

Componente	% p/p
Componente ativo	20,0%
Lactose	79,5%
Estearato de magnésio	0,5%

Os componentes são misturados e dispensados em cápsulas contendo cerca de 100 mg cada; uma cápsula é aproximadamente a dosagem diária total.

Composição para administração oral

Componente	% p/p
Componente ativo	20,0%
Estearato de magnésio	0,5%
Croscarmelose sódica	2,0%
Lactose	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Os componentes são combinados e granulados usando um solvente tal como metanol. A formulação é então seca e transformada em comprimidos (contendo cerca de 20 mg de composto ativo) com uma máquina de fazer comprimidos apropriada.

5

Composição para administração oral

Componente	Quantidade
Composto ativo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução a 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Flavorizante	0,035 ml
Corantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. para 100 ml

Os componentes são misturados para formar uma suspensão para administração oral.

Formulação Parenteral

Componente	% p/p
Componente ativo	0,25 g
Cloreto de sódio	q.s. para ficar isotônica
Água para injeção	100 ml

- O componente ativo é dissolvido em uma porção da água para injeção. Uma quantidade suficiente de cloreto de sódio é então adicionada com agitação para a solução ficar isotônica. A solução completada até o peso com o restante da água para injeção, filtrada através de um filtro-membrana de 0,2 micron e acondicionada em condições estéreis.

#### Formulação para supositório

Componente	% p/p
Componente ativo	1,0%
Polietileno glicol 1000	74,5%
Polietileno glicol 4000	24,5%

Os componentes são derretidos e misturados em um banho de vapor, e despejados em formas contendo um peso total de 2,5 g.

#### Formulação tópica

Componentes	gramas
Composto ativo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Óleo mineral	5
Petrolato	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidróxi anisol butilado)	0,01
Água	q.s. 100

- 10 Todos os componentes, exceto a água, são combinados e aquecidos até cerca de 60°C com agitação. Uma quantidade suficiente de água a cerca de 60°C é então adicionada com agitação vigorosa para emulsificar os componentes, e água é então adicionada q.s. cerca de 100 g.

#### Formulações para spray nasal

- 15 Diversas suspensões aquosas contendo de cerca de 0,025 - 0,5% de composto ativo são preparadas como formulações para spray nasal. As formulações opcionalmente contêm componentes inativos tais como, por exemplo, celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, dextrose, e similares. Ácido clorídrico ou hidróxido de sódio pode ser adicionado para

ajustar o pH. As formulações para spray nasal podem ser distribuídas por meio de um bomba de spray nasal regulada distribuindo tipicamente cerca de 50 - 100  $\mu$ l de formulação por acionamento. Um programa de dosagem típico é 2 - 4 sprays a intervalos de 4 - 12 horas.

#### 5 Exemplo 8: Ensaio de ligação do receptor de glicocorticoide

A afinidade de antagonistas do receptor de glicocorticoide para o receptor de glicocorticoides foi determinada em ensaios de ligação competitiva pela capacidade do antagonista para competir com dexametasona tritiada.

Todas as etapas do ensaio foram realizadas em gelo em placas de 10 96 poços. O tampão de ligação continha fosfato de potássio a 10 mM pH 7,4,  $\text{Na}_2\text{Mo}_4$  a 20 mM, EDTA a 100  $\mu$ M, 2% de DMSO, e 5 mM de DTT. O receptor de glicocorticoide recombinante humano purificado foi usado a 1 nM. Os compostos testados tinham uma concentração final de até 2% de DMSO. A condição de ligação inespecífica foi de dexametasona a 1  $\mu$ M. O radioligante usado 15 para o ensaio de competição foi  $^3\text{H}$ -dexametasona a 2 nM (83 Ci/mmol de solução de estoque). Tampão, compostos ou veículos, GR, e radioligante foram incubados a 4°C por uma noite. Placas-filtro de 96 poços Unifilter GF/B foram tratadas com 0,5% de PEI depois da incubação. As amostras foram transferidas para as placas-filtro por uma ceifeira de células. As placas-filtro foram lavadas 20 cinco vezes com o tampão de lavagem Tris a 50 mM pH 7,5 e EDTA a 5 mM. As amostras foram secas a 65°C por cerca de uma hora. Fluido de cintilação foi adicionado às placas-filtro a 50  $\mu$ l/poço e  $^3\text{H}$  cpm foram medidos no contador de cintilação TopCount. Os resultados do ensaio de ligação de diversos compostos da presente invenção estão mostrados na Tabela 1.

25 Tabela 1

Composto	Afinidade de ligação $K_i$ ( $\mu$ M)
Exemplo 2	0,089
Exemplo 1	0,405
Exemplo 5	0,723
Exemplo 4	0,851
Exemplo 3	2,102
Exemplo 6	2,398

Exemplo 9: Atividade transrepressão: Inibição da produção de citocina em células mononucleares do sangue periférico humano estimuladas com LPS

Sangue é coletado de voluntários humanos saudáveis por venipuntura em tubos heparinizados. O sangue é diluído 1:1 com solução salina tamponada com fosfato da Dulbecco (PBS) e depositado em camadas sobre Histopaque-1,077 em tubos-centrifuga de 50 ml. Os tubos são centrifugados a 800 x g por 25 minutos à temperatura ambiente. As células mononucleares na interface plasma/Histopaque são recolhidas, lavadas três vezes com PBS, e ressuspensas a  $1 \times 10^6$  células/ml no meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal (FBS) e 100 unidades/ml de penicilina/100  $\mu\text{g/ml}$  de estreptomicina. Aliquotas (250  $\mu\text{l}$ ) desta suspensão de células são pré-incubadas com compostos a várias diluições (a concentração final de DMSO é 0,5%) em placas de polipropileno estéreis por 30 minutos a 37°C, 5% a  $\text{CO}_2$ . LPS é adicionado a 1 ng/ml e as placas são novamente colocadas na incubadora por mais três horas. Aliquotas do meio são removidas e congeladas a -80°C. Os níveis de citocina ( $\text{TNF}\alpha$ , IL6 e IL8) nestas amostras são determinados usando os kits BD-Pharmingen OptEIA de acordo com as instruções do fabricante. A IC50 é definida como a concentração de composto que diminui a produção de citocina em resposta a 1 ng/ml de LPS para 50% daquela nos poços de controle sem os compostos da invenção.

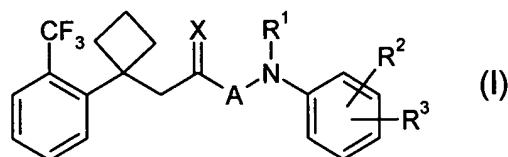
Exemplo 10: Atividade de transativação: atividade de tirosina aminotransferase em células de fígado de rato

Células de hepatoma de rato H4IIE são plaqueadas ( $4 \times 10^5$  células/ml em uma placa de 24 poços) em cDMEM suplementado com 10% de FBS e incubado por 24 horas a 37°C, 5% de  $\text{CO}_2$ . Compostos a várias diluições (a concentração final de DMSO é 0,5%) são adicionados e as placas são incubadas por mais 24 horas. O meio é removido, a monocamada de células é lavada cuidadosamente uma vez com PBS, e 0,2 ml de tampão de lise de células (Tris a 10 mM pH 7,5, EDTA a 10 mM, sacarose a 0,25M) é adicionado. As placas podem ser guardadas a -70°C. As células são lisadas por congelamento e descongelamento 3 vezes; os lisados são clarificados por centrifugação por 5 minutos. 40  $\mu\text{l/poço}$  de p-hidroxibenzaldeído como

referência, tampão de controle, ou alíquotas de lisado são adicionados a uma placa de 96 poços limpa. 20  $\mu$ l/poço de tampão TAT ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a 50 mM pH 7,6, 5 mg/ml de BSA, EDTA a 1 mM, DTT a 0,1 mM) são adicionados, seguidos de 140  $\mu$ l/poço de mistura de ensaio (solução de tirosina a 8,2 mM, 5  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a 0,125 M,  $\alpha$ -cetogluturato a 20 mM, 5-fosfato de piridoxal a 0,3 mM). As reações são incubadas a 37°C por 15 minutos, e interrompidas pela adição de 20  $\mu$ l/poço de KOH a 7 N, seguida da incubação a 37°C no escuro por 30 minutos. A formação de produto é monitorada pela absorvência a 340 nm, e é expressa como nmols/min/mg de proteína, calculada a partir da curva-padrão de p-hidroxibenzaldeído. A  $\text{EC}_{50}$  para cada composto é definida como a concentração de composto resultante em 50% da indução máxima de TAT para aquele composto.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I



em que:

A é CH<sub>2</sub> ou C=O;

5 R<sup>1</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são cada um independentemente H, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> ou um anel heteroarila de cinco membros opcionalmente substituído; ou

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos formam um anel heteroarila de seis membros substituído com 0-2 substituintes selecionados do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e oxo, com a condição de que quando R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos formarem um anel oxazolinila, A é CH<sub>2</sub>;

X é O ou N-OR<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é CH<sub>2</sub> e R<sup>1</sup> é H.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila e tetrazolila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos formam um anel oxazolinila substituído por 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e oxo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em

6-{2-hidróxi-imino-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propilamino}-4-metil-benzo[d][1,2]oxazin-1-ona;

4-metil-6-{2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propilamino}-benzo[d][1,2]oxazin-1-ona;

1-(4-isoxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona oxima;

1-(3-isoxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona oxima;

1-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona oxima;

5 1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona oxima;

1-(4-oxazol-5-il-fenilamino)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propan-2-ona oxima;

10 2-etóxi-imino-N-(4-oxazol-5-il-fenil)-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionamida;

N-(4-isoxazol-5-il-fenil)-2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionamida;

N-(3-isoxazol-5-il-fenil)-2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionamida; e

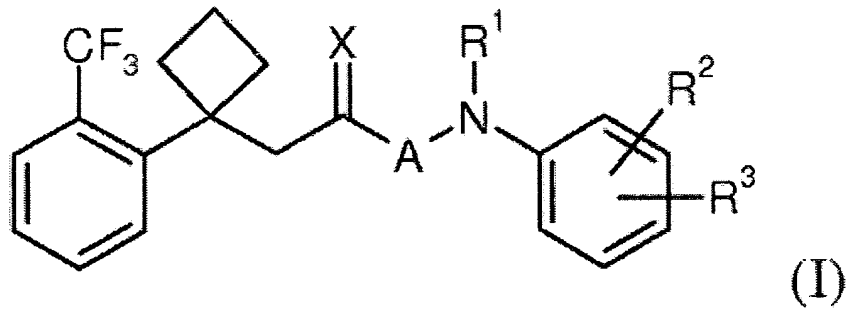
15 N-(4-oxazol-5-il-fenil)-2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionamida.

6. Método para tratar uma doença inflamatória através da modulação de um receptor de glicocorticoide, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, ou sais farmaceticamente aceitáveis do mesmo.

7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, ou sais farmaceticamente aceitáveis do mesmo; e um excipiente farmaceticamente aceitável.

8. Uso de um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, ou sais farmaceticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória através da modulação de um receptor de glicocorticoide.

9. Invenção como descrita acima.



P10619518-0

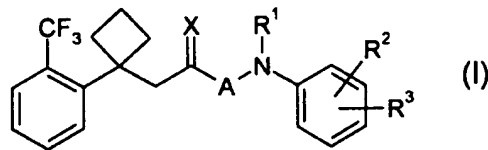
P10029578-0

## RESUMO

Patente de Invenção: "MODULADORES DO RECEPTOR DE GLICOCORTICOIDE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS MESMOS".

5

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I



em que A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como definidos neste relatório e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo. A invenção também se refere a métodos de uso dos compostos de fórmula I e a composições farmacêuticas compreendendo os compostos de fórmula I.