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

(21) **PI0619519-9 A2**

BRPI0619519A2

(22) Data de Depósito: 29/11/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)

(51) Int.Cl.:
C07C 235/38
C07D 263/32
C07D 271/06
A61K 31/235
A61K 31/421
A61K 31/4245
A61P 29/00

(54) Título: COMPOSTOS DE PROPIONAMIDA COMO AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS

(30) Prioridade Unionista: 09/12/2005 US 0/748,799

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

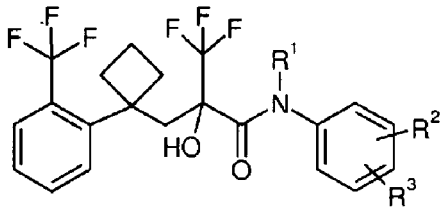
(72) Inventor(es): Counde O Yang, Leyi Gong, Yun-Chou Tan

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006069041 de 29/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/065821de 14/06/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS DE PROPIONAMIDA COMO AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I), no qual R^1, R^2 e R^3 são como definidos aqui e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. A invenção refere-se também a métodos de uso dos compostos de fórmula (I) e composição farmaceuticas compreendendo os compostos de fórmula (I).



(I)

PI0619519-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE PROPIONAMIDA COMO AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS"**.

Compostos de Propionamida como Agentes Antiinflamatórios

A presente invenção refere-se aos compostos de propionamida e às composições e aos métodos associados para utilização dos mesmos como agentes terapêuticos.

Os glicocorticóides constituem uma forma eficaz de tratamento para as doenças inflamatórias como a asma e a artrite reumatóide. Contudo, os seus severos efeitos colaterais sistêmicos limitam a dose que pode ser administrada e a sua utilidade em longo prazo. Estes efeitos colaterais incluem a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), a osteoporose, a redução do crescimento ósseo nos mais jovens, alterações comportamentais e desordens do metabolismo lipídico e glicêmico.

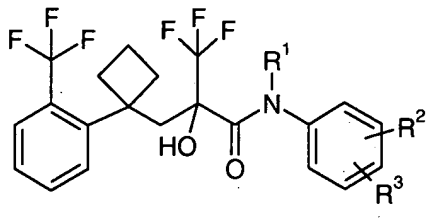
O receptor do glicocorticóide (GRs) é membro da família genética conhecida como receptores hormonais. Estes receptores são ativados após se ligarem ao seu ligante cognato, sendo capazes de regular a transcrição de forma positiva ou negativa. O mecanismo detalhado desta regulação, apesar de não ser completamente compreendido, vêm se tornando cada vez mais claro. Os glicocorticóides podem circular livremente através das membranas plasmáticas para dentro das células onde se ligam aos GRs presentes no citoplasma. Uma vez ligados, uma alteração conformacional nos receptor causa a liberação de uma série de proteínas *chaperones*, permitindo que o complexo GR/ligante se transloque para o núcleo, forme dímeros e se ligue especifica e firmemente a sequências palindrômicas de DNA nos promotores dos genes regulados. O receptor ligado ao hormônio então recruta um grupo de proteínas conhecidas como o complexo coativador. Este complexo é requerido para o início da transcrição e funciona através do recrutamento de ambos o maquinário transcritor da célula e as acetiltransferases da histona envolvidas na abertura da cromatina nas imediações do promotor. A transcrição de um número de genes que contêm GREs (elementos responsivos aos glicocorticóides) nos seus promotores é ativada pelos GRs. Estes incluem genes envolvidos na gliconeogênese, no metabolismo

intermediário e na resposta de estresse.

Em adição ao controle transcritivo exercido pelos GRs nos GREs, vários genes, particularmente aqueles envolvidos na resposta de inflamação, devem ser controlados através de mecanismos alternativos uma vez que nenhum GRE aparece nos promotores destes genes. Os promotores de vários genes pró-inflamatórios de fato contêm sítios de ligação para os fatores de transcrição NF-kB e AP-1. Já se demonstrou que o complexo GR/ligante suprime a transcrição dos genes pró-inflamatórios ao interagir diretamente com o NF-kB ou o AP-1, prevenindo a regulação (aumento) transcricional pelos fatores de transcrição. Estudos *in vitro* com GRs mutantes incapazes de se ligarem ao DNA demonstraram que a trans-supressão mediada pelos GRs pode ser geneticamente dissociada da transativação. Esta dissociação é também apoiada por um estudo onde foram gerados camundongos transgênicos "*knock in*" nos quais o tipo selvagem do GR foi substituído por um mutante de domínio de ligação de DNA similar. Esses camundongos não foram capazes da regulação de genes alvo dos GRs dependentes dos GREs, tais como o da enzima tirosina aminotransferase (TAT) ou genes que são regulados de forma negativa através da interação com um GRE negativo, tal como a pró-opiomelanocortina (POMC). Por outro lado, esses camundongos foram capazes da trans-supressão de genes ativados pelo NF-kB ou AP-1, Portanto, o modelo atualmente aceito do controle da inflamação pelos corticosteróides predisse que os GRs, o NF-kB e o AP-1 interagem dentro de uma complexa rede regulatória levando à supressão da expressão das citocinas.

De acordo com este modelo, um modulador glicocorticóide que retivesse a atividade de trans-supressão e liberasse a atividade de transativação possuiria menos dos efeitos colaterais associados à supressão adrenal, às alterações comportamentais e à gliconeogênese. O efeito antiinflamatório seria mantido.

A presente invenção diz respeito aos compostos de Fórmula I:



(I)

em que

R^1 é H ou C_1-C_6 alquila; e

R^2 e R^3 são de forma independente H, CF_3, NO_2, um anel heteroarila de 5 membros opcionalmente substituído, ou são selecionados dentre o grupo consistindo em -CH-(OH)-C(=O)-O-R^4, -C(=O)-O-R^5, e –C-(R^6)=N-O-R^7 em que R^4, R^5, R^6 e R^7 são de forma independente C_1-C_6 alquilas;

e aos sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Um outro aspecto da invenção diz respeito a um método de se tratar uma doença inflamatória através da modulação de um receptor de glicocorticóide envolvendo a administração de um composto de Fórmula I conforme acima definido e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo a um sujeito em necessidade do mesmo.

Um outro aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I conforme acima definido e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e a um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Todas as publicações citadas nesta descrição são a ele incorporadas na sua totalidade como referência.

A menos que explicitado de outra forma, os termos utilizados no Relatório a seguir, inclusive nas especificações e reivindicações, possuem as definições dadas abaixo. Deve-se notar que, da forma como utilizadas nas especificações e nas reivindicações anexas, as formas singulares, "um", "uma", "o" e "a" incluem seus referentes no plural a menos que o contexto dite claramente o contrário.

O termo "alquila" refere-se aos grupamentos lineares ou ramificados monovalentes de hidrocarbonetos saturados, consistindo integralmente em átomos de carbono e hidrogênio, tendo de 1 a 12 átomos de carbono. O termo "alquila inferior" refere-se a um grupo alquila de 1 a 6 átomos de

carbono, isto é, C_1-C_6 alquila. Exemplos de grupos alquila incluem, porém não se limitam a, metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, n-hexila, octila, dodecila, e similares.

O termo "arila" refere-se as porções de hidrocarbonetos cíclicos aromáticos monovalentes consistindo em um anel aromático mono-, bi- ou tricíclico. O grupamento arila pode ser opcionalmente substituído conforme aqui definido. Exemplos de grupamentos arila incluem, porém não se limitam a, fenila opcionalmente substituída, a naftila, a fenantrila, a flourenila, a indenila, a pentalenila, a azulenila, oxidifenila, bifenila, metilenodifenila, aminodifenila, difenilsulfidila, difenilsulfonila, difenilisopropilidenila, benzodioxanila, benzofuranila, benzodioxilila, benzopiranila, benzoxazilina, benzoxazinonila, benzopiperadinila, benzopiperazinila, benzopirrolidinila, benzomorfolinila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila, e similares, incluindo os derivados parcialmente hidrogenados dos mesmos.

Os termos "halo", "halógeno" e "halóide" são equivalents entre si e refere-sem a um substituínte flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "haloalquila" refere-se a uma alquila conforme aqui definida na qual um ou mais hidrogênios foram substituídos por um mesmo halogênio diferente. Exemplares de haloalquilas incluem $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilas (exemplo, $-CF_3$), e similares.

O termo "heteroarila" refere-se aos radicais monocíclicos ou bicíclicos com de 5 a 12 átomos anelares tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois, ou três heteroátomos selecionados dentre N, O ou S, sendo os átomos restantes C, compreendendo-se que o ponto de ligação do radical heteroarila será no anel aromático. O anel heteroarila pode ser opcionalmente substituído conforme aqui definido. Exemplos de porções de heteroarila incluem, porém não se limitam a, imidazolina, oxazolina, isoxazolila, tetrazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirazinila, tienila, benzotienila, tiofenila, furanila, piranila, piridila, pirrolila, pirazolila, pirimidila, quinolinila, isoquinolinila, benzofurila, benzotiofenila, benzotiopiranila, benzimidazolila, benzooxazolila, benzooxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzopiranila, indolila, isoindolila, triazolila, triazinila, quinoxalinila, purini-

la, quinazolinila, quinolizinila, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, azepinila, diazepinila, acridinila opcionalmente substituídas e similares, incluindo os derivados parcialmente hidrogenados dos mesmos.

O termo "heterociclila" refere-se à porções saturada monovalente, consistindo em um a três anéis, incorporando um, dois, ou três ou quatro heteroátomos (escolhidos dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre). O anel heterociclila pode ser opcionalmente substituído conforme aqui definido. Exemplos de porções heterociclila incluem, porém não se limitam a, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, azepinila, pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, quinuclidinila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, tiadiazolilidinila, benzotiazolidinila, benzoazolilidinila, dihidrofurila, tetrahidrofurila, dihidropiranila, tetrahidropiranila, tiamorfolina, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinila, dihidrisoquinolinila, tetrahidrisoquinolinila opcionalmente substituídas e similares.

O termo "opcionalmente substituída", quando utilizado em associação com os termos "arila", "fenila", "heteroarila", "ciclohexila" ou "heterociclila", refere-se à arila, fenila, heteroarila, ciclohexila ou heterociclila substituídas opcional e independentemente com de um a quatro substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes selecionados dentre alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, hidroxialquila, halo, nitro, oxo, ciano, hidróxi, alcóxi, amina, acilamina, mono-alquilamina, mono-alquilamina, dialquilamina, haloalquila, haloalcóxi, heteroalquila, -COR (onde R é um hidrogênio, uma alquila, uma fenila ou uma fenilalquila), $-(CR'R'')_n-COOR$ (onde n é um número inteiro de 0 a 5, R' e R" são de forma independente um hidrogênio ou uma alquila e R é um hidrogênio, uma alquila, uma cicloalquila, uma cicloalquilalquila, uma fenila, ou uma fenilalquila), ou $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (onde n é um número inteiro de 0 a 5, R' e R" são de forma independente um hidrogênio ou uma alquila, e R^a e R^b são de forma independente um do outro hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila, ou fenilalquila).

O termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se àquilo útil para o preparo de uma composição farmacêutica que é, em geral, seguro, não

tóxico, e não biologicamente ou de qualquer outra forma indesejável, incluindo aquilo que é aceitável para uso veterinário tanto quanto para uso farmacêutico em seres humanos.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" de um composto refere-se aos sais que são, conforme aqui definido, farmaceuticamente aceitáveis, possuindo a atividade farmacológica desejada do composto original. Tais sais incluem:

sais ácidos de adição formados a partir de ácidos inorgânicos tal como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido nítrico, o ácido fosfórico e similares; ou formados a partir de ácidos orgânicos, tal como o ácido acético, o ácido benzenossulfônico, o ácido benzóico, o ácido canforsulfônico, o ácido cítrico, o ácido etanossulfônico, o ácido fumárico, o ácido glucoheptônico, o ácido glicônico, o ácido glutâmico, o ácido glicólico, o ácido hidroxinaftóico, o ácido 2-hidroxietanossulfônico, o ácido lático, o ácido maléico, o ácido málico, o ácido malônico, o ácido mandélico, o ácido metanossulfônico, o ácido mucônico, o ácido 2-naftalenossulfônico, o ácido propiônico, o ácido salicílico, o ácido succínico, o ácido tartárico, o ácido p-toluenossulfônico, o ácido trimetilacético, e similares; ou

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

Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferenciais são aqueles formados a partir do ácido acético, do ácido clorídrico, do ácido sulfúrico, do ácido metanossulfônico, do ácido maléico, do ácido fosfórico, do ácido tartárico, do ácido cítrico, do sódio, do potássio, do cálcio, do zinco, e do magnésio.

Deve-se compreender que todas as referências aos sais farma-

ceuticamente aceitáveis incluem as formas de adição de solvente (solvato) ou formas cristalinas (polimorfos) conforme aqui definidas, dos mesmos sais ácidos de adição.

O termo "modular" refere-se à habilidade de alterar a função de uma molécula alvo através da, por exemplo, ligação a e estimulação ou inibição das respostas funcionais da molécula alvo. O termo "modulador" refere-se a uma molécula que interage com e modula uma molécula alvo. As interações incluem, mas não se limitam a, as interações agonistas, antagonistas e similares, conforme aqui definidas.

O termo "Agonista" refere-se a uma molécula que interage com e exacerba ou aumenta a função de uma molécula alvo. Assim sendo, os agonistas incluem os agonistas parciais e os agonistas plenos.

O termo "Antagonista" refere-se a uma molécula que inibe ou suprime direta ou indiretamente a função de uma molécula alvo. Assim sendo, os antagonistas incluem os antagonistas parciais e os antagonistas totais.

Os termos "Doença" e "Estado Mórbido" refere-sem a qualquer doença, condição, sintoma, desordem ou indicação.

O termo "Doença inflamatória" refere-se às indicações e aos estados mórbidos que são acompanhados por processos inflamatórios, alérgicos e/ou proliferativos, podendo incluir:

(i) Doenças pulmonares: doenças pulmonares crônicas obstrutivas de qualquer origem, particularmente a asma brônquica e a doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); síndrome do desconforto respiratório do adulto (ARDS); bronquiectasia; bronquite de origens diversas; todas as doenças respiratórias restritivas, particularmente a alveolite alérgica; todas as formas de edema pulmonar, particularmente o edema pulmonar tóxico; todas as formas de doenças pulmonares intersticiais de qualquer origem, por exemplo, a pneumonite por radiação; e sarcoidoses e granulomatoses, particularmente a doença de Boeck.

(ii) Doenças reumáticas ou doenças auto-imunes ou doenças articulares: todas as formas de doenças reumáticas, especialmente a artrite

reumatóide, a febre reumática aguda e a polimialgia reumática; artrite reativa; reumatismo de partes moles; as doenças inflamatórias das partes moles de qualquer origem; sintomas artríticos nas doenças degenerativas das articulações (artroses); artrite traumática; as colagenoses de qualquer origem, por exemplo, o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerodermia, a polimiosite, a dermatomiosite, a síndrome de Sjögren, a doença de Still e a síndrome de Felty;

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

(iv) Vasculites: panarterite nodosa, poliarterite nodosa, arterite temporal, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes e eritema nodoso;

(v) Doenças dermatológicas: dermatite atópica, particularmente em crianças; psoríase; pitiríase rubra pilar; doenças eritematosas desencadeadas por diferentes agentes, por exemplo, raios, produtos químicos, queimaduras, etc.; dermatose bolhosa; doenças do complexo liquenóide; prúrido (por exemplo, de origem alérgica); dermatite seborréica; rosácea; pênfigo vulgar; eritema exsudativo multiforme; balanite; vulvite; perda de cabelo, tal como ocorre na alopecia areata; e linfoma cutâneo de células T;

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

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

(viii) Doenças do trato gastrointestinal: doenças intestinais inflamatórias, por exemplo, enterite regional (doença de Crohn), colite ulcerosa; gastrite; esofagite péptica (esofagite de refluxo); e gastroenterites de outras origens, por exemplo, a doença celíaca;

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

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

(xi) Doenças otorrinolaringológicas (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 os edemas cerebrais relacionados a presença de tumores; esclerose múltipla; encefalomielite aguda; meningite; lesão aguda da medula vertebral; AVC; e várias formas de convulsões, por exemplo, espasmos em flexão;

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

(xiv) Doenças tumorais: leucemia linfática aguda; linfoma maligno; linfogranulomatose; linfossarcoma; metástases extensas, particularmente nos carcinomas mamários, brônquicose prostáticos;

(xv) Doenças endócrinas: oftalmopatia endócrina; orbitopatia endócrina; crise tireotóxica; tireoidite de Quervain; tireoidite de Hashimoto; bócio difuso tóxico; tireoidite granulomatosa; estruma limfomatosa; e doença de Grave;

(xvi) Transplante de órgãos e tecidos e as doenças de enxerto contra hospedeiro ;

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

(xviii) Terapia substitutiva em: insuficiência adrenal primária congênita, por exemplo, na síndrome adrenogenital; insuficiência adrenal primária adquirida, por exemplo, na doença de Addison, na adrenalite auto-imune, no pós-infecção, tumores, metástases, etc.; insuficiência adrenal secundária congênita, por exemplo, hipopituitarismo congênito; e insuficiência adrenal secundária adquirida, por exemplo, no pós-infecção, tumores, metástases, etc.;

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

(xx) vários outros estados mórbidos ou condições, incluindo o diabetes tipo 1 (diabetes insulino-dependente), a osteoartrite, a síndrome de Guillain-Barré, a reestenose seguida à angioplastia transluminal percutânea, o Mal de Alzheimer, as dores agudas e crônicas, a aterosclerose, as lesões de reperfusão, as doenças da reabsorção óssea, a insuficiência cardíaca congestiva, o infarto do miocárdio, as lesões térmicas, as lesões orgânicas múltiplas secundárias a um trauma, meningite purulenta aguda, a enterocolite necrotizante e as síndromes associadas à hemodiálise, à leucoferese e à transfusão de granulócitos.

O termo "sujeito" refere-se aos mamíferos e aos não mamíferos. O termo "mamíferos" refere-se a qualquer membro da classe Mammalia, incluindo, mas não se limitando a, os seres humanos; os primatas não humanos tais como os chimpanzés e outras espécies de símios e macacos; animais de fazenda tais como gado, cavalos, ovelhas, cabras e suínos; animais domésticos tais como coelhos, cachorros e gatos; animais de laboratório incluindo roedores tal como ratos, camundongos, porquinhos da índia e similares. Exemplos de não mamíferos incluem, porém não se limitam a, os pássaros e similares. O termo "sujeito" não denota uma idade ou um sexo em particular.

Os termos "tratando", "tratar" ou "tratamento" de um estado mórbido refere-sem:

(i) a prevenção do estado mórbido, isto é, fazer com que não haja manifestação ou desenvolvimento dos sintomas clínicos em um sujeito que tenha sido exposto a ou se mostre predisposto para um estado mórbido, mas que ainda não experimentou ou manifestou os sintomas do estado mórbido;

(ii) a inibição do estado mórbido, isto é, brecar o desenvolvimento de um estado mórbido ou de seus sintomas clínicos; ou

(iii) o alívio do estado mórbido, isto é, causar uma regressão temporária ou permanente do estado mórbido ou dos seus sintomas clínicos.

Os termos "tratando", "colocando em contato" e "reagindo",

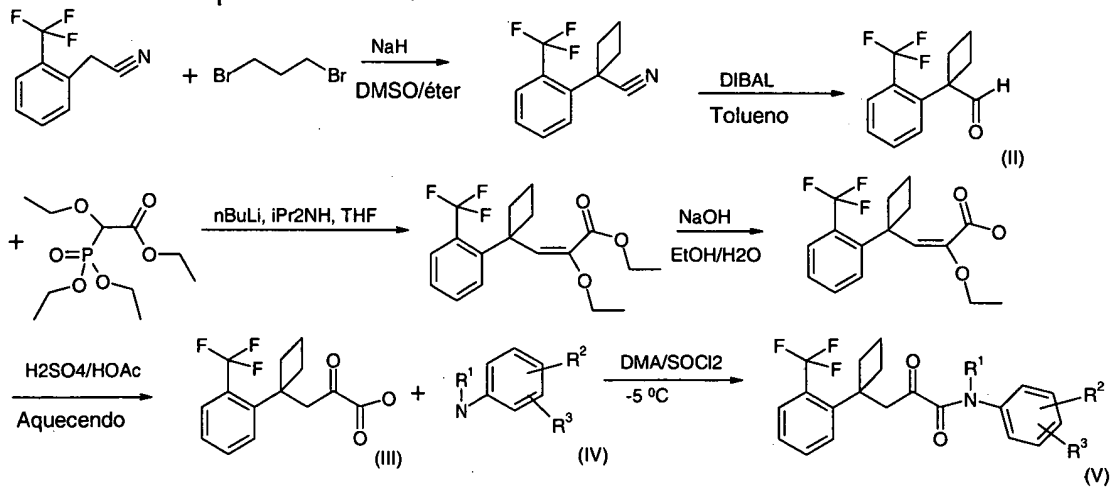
quando em se tratando de reações químicas, refere-sem à adição ou mistura de dois ou mais reagentes sob as condições apropriadas a fim de produzir os produtos indicados e/ou desejados. Deve-se levar em consideração que a reação que gera o produto indicado e/ou desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que tenham sido inicialmente adicionados, isto é, pode haver um ou mais intermediários produzidos na mistura que por fim levem a formação do produto indicado e/ou desejado.

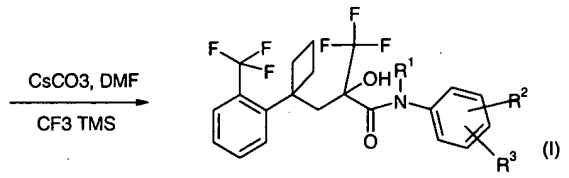
Em uma modalidade, a presente invenção oferece um composto de fórmula I no qual R1 é um H. Em outra de suas apresentações, a presente invenção oferece um composto de fórmula I no qual R^1 é uma C_1-C_6 alquila.

Em uma modalidade, a presente invenção oferece um composto de fórmula I no qual R^2 é um H.

Em uma modalidade, a presente invenção oferece um composto de fórmula I no qual R^3 é CF_3, NO_2, um anel heteroarila de cinco membros opcionalmente substituído, -CH-(OH)-C(=O)-O-R^4, -C(=O)-O-R^5 ou –C-(R^6)=N-O-R^7 no qual R^4, R^5, R^6 e R^7 são de forma independente C_1-C_6 alquila. Em outra modalidade, a presente invenção oferece um composto de fórmula I no qual R^3 é um anel heteroarila de cinco membros opcionalmente substituído.

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados através do método do Esquema I abaixo:





(I)

A 2-trifluorometil-fenil acetonitrila foi misturada ao 1,2-dibromopropano para produção do composto de ciclobutanocarbonitrila, que posteriormente foi reagido com o hidreto de diisobutilalumínio em tolueno, resultando no intermediário de ciclobutanocarbaldeído da Fórmula (II). Este intermediário foi então misturado ao etil éster de ácido dietóxi-fosforil-etóxi-acético, ao que se seguiram duas etapas de hidrólise para produção do ácido 2-oxo-3-[1-2(trifluorometil-fenil)-ciclobutil-propiônico da Fórmula (III). A reação com as fenilaminas da Fórmula (IV) na presença de cloreto de tionila e dimetilacetamida resulta nos intermediários de propionamida da Fórmula (V). Uma nova reação com o trimetilsilano-trifluorometano oferece os compostos da Fórmula (I) da invenção.

Em geral, a nomenclatura utilizada neste pedido de patente se baseia AUTONOM® v.4,0, um sistema computadorizado do Beilstein Institute para a geração da nomenclatura sistemática da IUPAC.

As estruturas químicas aqui apresentadas foram preparadas através da utilização do ISIS® version 2,2. Qualquer valência aberta aparecendo em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas estruturas aqui (diferente de um radical substituinte) indica a presença de um hidrogênio.

A presente invenção inclui composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto da presente invenção, ou isômero individual, mistura racêmica ou não racêmica de isômeros ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com pelo menos um carreador farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, outros Ingredientes profiláticos e/ou terapêuticos.

Em geral, os compostos da presente invenção serão administrados em quantidades terapeuticamente eficazes através de qualquer uma das vias de administração para agentes que servem às utilidades similares. As faixa de dosagem adequadas são de 1-500mg diários, tal como de 1-100mg diários ou de 1-30mg diários, dependendo de uma série de fatores, tais co-

mo a severidade da doença a ser tratada, a idade e o estado de saúde relativo do sujeito, a potência do composto utilizado, a rota e a forma de administração, a indicação para a qual se dirige a administração e a preferência e experiência dos profissionais médicos envolvidos. Um versado na técnica de tratar tais doenças será capaz de determinar quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos da presente invenção para o tratamento de doenças específicas sem experimentações desnecessárias, utilizando somente métodos conhecidos para a estipulação das doses e as revelações deste relatório.

Em geral, os compostos da presente invenção serão administrados como formulações farmacêuticas incluindo aquelas adequadas para a administração oral (incluindo as bucais e sublinguais), retal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal ou parenteral (incluindo as intramusculares, as intra-arteriais, as intratecais, as subcutâneas e as intravenosas) ou em uma forma adequada para a administração por inalação ou insuflação. A maneira preferida de administração é geralmente a oral, utilizando um regime conveniente de doses diárias que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflição.

Um ou mais compostos da presente invenção, em combinação com um ou mais adjuvantes convencionais, carreadores ou diluentes podem ser colocados na forma de composições farmacêuticas e doses unitárias. As composições farmacêuticas e as formas de dose unitária podem ser constituídas por ingredientees convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios ativos adicionais, sendo que as formas de dose unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo comensurada com a faixa de dosagem diária que se pretenda empregar. As composições farmacêuticas podem ser empregadas como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas, semi-sólidos, pós, formulações de liberação prolongada, ou líquidos, tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires ou cápsulas para utilização oral; ou na forma de supositórios para a administração retal ou vaginal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para a utilização parenteral. As formulações contendo em torno de 1mg de ingrediente ativo ou, mais amplamente, de em torno de 0,01 mg a

em torno de 100 mg, por comprimido, são formas de dose unitária representativas adequadas em conformidade.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em uma grande variedade de formas de dosagem para administração oral. As composições farmacêuticas e formas de dosagem podem compreender, como componente ativo, um ou mais compostos da presente invenção ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis podem tanto ser sólidos quanto líquidos. As preparações em forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, cachets, supositórios e grânulos dispersíveis. Carreadores sólidos podem ser uma ou mais substâncias que podem também agir como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes suspensivos, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, ou materiais de encapsulação. Em pós, o carreador é geralmente um sólido finamente dividido que é uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o componente ativo é geralmente misturado a um carreador tendo a capacidade ligante necessária em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejado. Os pós e comprimidos contêm preferivelmente em torno de 1 a 70% do composto ativo. Carreadores adequados incluem, mas não se limitam a, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e similares. Subentende-se que o termo "preparação" inclua a formulação do componente ativo com material encapsulante como carreador, oferecendo uma cápsula na qual o componente ativo, com ou sem carreadores, é cercado por um carreador, que está em associação com ele. De forma similar, cachets e pastilhas estão incluídos. Os comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, balas e pastilhas podem estar em formas sólidas adequadas à administração oral.

Outras formas adequadas à administração oral incluem preparações em formas líquidas incluindo emulsões, xaropes, elixires, soluções aquosas, suspensões aquosas, ou formas sólidas para conversão em prepa-

rações em formas líquidas imediatamente antes do uso. Emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em solução aquosa de propileno glicol ou podem conter agentes emulsificantes, por exemplo, tais como a lecitina, o monooleato de sorbitano ou a acácia. Soluções aquosas podem ser preparadas através da dissolução do componente ativo em água e da adição de agentes corantes, flavorizantes, estabilizantes e espessantes adequados. As soluções aquosas podem ser preparadas pela dispersão do componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e outros agentes suspensivos bem conhecidos. Formulações em formas sólidas incluem soluções, suspensões e emulsões, podendo conter, em adição ao componente ativo, agentes corantes, flavorizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes naturais e artificiais, dispersantes, espessantes, solubilizantes e similares.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para a administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo, em bolus ou infusão contínua), podendo se apresentar em doses unitárias em ampolas, seringas preenchidas, infusões de baixo volume, ou em recipientes para múltiplas doses com a adição de um conservante. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos aquosos ou oleosos, por exemplo, soluções em polietileno glicol aquoso. Exemplos de carreadores, diluentes, solventes ou veículos oleosos ou não aquosos incluem o propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo, o óleo de oliva), e ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, o etil oleato), podendo conter agentes formulatórios tais como conservantes, umectantes, emulsificantes, ou agentes estabilizantes, suspensivos e/ou dispersantes. De forma alternativa, o ingrediente ativo pode estar em forma de pó, obtida por isolação asséptica do sólido estéril ou pela liofilização da solução para constituição antes do uso com um veículo adequado, por exemplo, água esterilizada livre de pirógenos.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração tópica à epiderme na forma de ungüentos, cremes, loções, ou

como adesivos transdérmicos. Os ungüentos e cremes podem, por exemplo, ser formulados com bases aquosas ou oleosas com a adição de agentes espessantes e/ou geleificantes adequados. As loções podem ser formuladas com bases aquosas ou oleosas e em geral também conterão um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes suspensivos, agentes espessantes, ou agentes colorantes. Formulações adequadas para a administração tópica na boca incluem comprimidos contendo agentes ativos em uma base flavorizada, habitualmente sacarosa e acácia ou tragacanto; pastilhas contendo o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e enxaguantes bucais contendo o ingrediente ativo em um carreador líquido adequado.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para a administração como supositórios. Uma cera com baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de glicerídeos de ácidos graxos ou manteiga de cacau, é derretida e então o componente ativo é nela disperso de forma homogênea, por exemplo, pela agitação. A mistura homogênea derretida é então envasada em moldes de tamanhos convenientes, permitindo-se que esfrie e solidifique.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para a administração vaginal. Pessários, tampões, cremes, géis, pastas, sabões ou sprays contendo em adição ao Ingrediente ativo carreadores tais como aqueles conhecidos na técnica como apropriados.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para a administração nasal. As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente na cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, uma pipeta ou um spray. As formulações podem ser oferecidas em formas de dose unitária ou múltipla. No último caso de um conta-gotas ou pipeta, isto pode ser realizado pela administração pelo paciente de um volume predeterminado apropriado da solução ou suspensão. No caso do *spray*, isto pode ser realizado, por exemplo, através de bombas dosadoras.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para a administração com aerossol, particularmente no trato respiratório e incluin-

do a administração nasal. O composto em geral terá um tamanho de partícula pequeno, por exemplo, da ordem de cinco (5) mícrons ou menos. Tal tamanho de particular pode ser obtido através de meios conhecidos na ciência, por exemplo, a micronização. O Ingrediente ativo é oferecido em um pacote pressurizado com um propelente adequado tal como o clorofluorcarbono (CFC), por exemplo, o diclorodifluorometano, o triclorofluorometano, ou o diclorotetrafluoroetano, ou o dióxido de carbono ou outros gases adequados. O aerossol pode também, de forma conveniente, conter um surfactante, tal como a lecitina. A dose do fármaco pode ser controlada por uma válvula de medição. De forma alternativa, os Ingredientees ativos podem ser oferecidos na forma de um pó seco, por exemplo, uma mistura em pó do composto em uma base adequada em pó tal como lactose, amido, derivados de amido tais como a polivinilpirrolidina (PVP). O carreador em pó irá formar um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode se apresentar em formas de dose unitária, por exemplo, em cápsulas ou cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou blisters dos quais o pó pode ser administrado pela utilização de um inalador.

Quando desejado, as formulações podem ser preparadas com revestimentos entéricos adaptados para a administração prolongada ou controlada do Ingrediente ativo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos transdérmicos ou subcutâneos de liberação do fármaco. Estes sistemas de liberação são vantajosos quando a administração prolongada do composto é necessária e quando a aderência do paciente a um tratamento é crucial. Os compostos em sistemas de administração transdérmicos são freqüentemente afixados a um suporte sólido adesivo. O composto de interesse pode ainda ser combinado a um estimulante da penetração, por exemplo, a Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Os sistemas de administração prolongada são inseridos de forma subcutânea na camada subdérmica por cirurgia ou injeção. Os implantes subdérmicos encapsulam o composto em uma membrane lipídica solúvel, por exemplo, de borracha de silicone, ou um polímero biodegradável, por exemplo, o ácido polilático.

As preparações farmacêuticas estão preferivelmente em formas de dose unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. As formas de dose unitária podem ser preparações embaladas, a embalagem contendo quantidades discretas da preparação, tais como comprimidos, cápsulas e pós contidos em frascos e ampolas. Ainda, as formas de dose unitária podem ser cápsulas, comprimidos, comprimidos ou pastilhas, ou podem ser o número apropriado das mesmas em forma embalada.

Outros carreadores farmacêutico adequados e suas formulações são descritos em *Remington: The Science e Practice of Pharmacy* **1995,** publicado pela Martin, Mack Publishing Company, 19ª edição, Easton, Pensilvânia. Formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da presente invenção são descritas nos Exemplos 6-12,

Exemplos

As preparações e exemplos a seguir são oferecidos para permitir que aqueles versados na técnica compreendam e pratiquem a presente invenção de forma mais clara. Eles não devem ser considerados limitadores do escopo da invenção, mas meramente como ilustrações e representações da mesma. Nos Exemplos a sigla TA significa temperatura ambiente.

Exemplo 1: 3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida

Precursores

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 vagarosamente adicionados através de um funil conta-gotas a uma suspensão de 3,62 g de hidreto de sódio em 85 ml de DMSO a 0°C. Depois da adição, permitiu-se que o banho de água gelada esquentasse até a TA lentamente e amistura da reação foi mexida em TA ao longo da noite. A reação foi cuidadosamente temperada com isopropila e H_2O. A suspensão se tornou clara. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraida duas vezes com éter. Os extratos orgânicos combinados foram combinados, secos e concentrados por e-

vaporação a vácuo. O resíduo foi purificado através da cromatografia em coluna com silica-gel (EtOAc-hexano 2%-4%) para produzir 8,5 g de produto na forma de um sólido branco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ 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).

1-(2-Trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbaldeído

50,7 ml de hidreto de diisobutilalumínio foi adicionado gota a gotadurante 2 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, permitiu-se que o banho de água gelada esquentasse até a TA lentamente e a mistura da reação foi mexida em TA ao longo da noite. A mistura da reação foi vertida em 200 ml de ácido súlfurico a 5% em água gelada, e mexida por 10 minutos. A mistura foi precipitada quatro vezes com éter. Os extratos de éter combinados foram secos e concentrados por evaporação a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com silica-gel (EtOAc-hexano 5%) para produzir 6,2 g do produto.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ 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)

Etil éster de ácido 2-Etóxi-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-acrílico

4,4 ml (11 mmol) n-butil-lítio foi adicionado gota à gota uma solução de 1,28 ml (9,2 mmols) de diisopropilamina em 25 ml tetrahidrofuranoo a 0°C e mexida por mais 30 minutos a 0°C. Então adicionou-se gota a gota 1,97 g (7,4 mmols) de fosfonato, etil éster de ácido (dietóxi-fosforil)-etóxi-acético e mexeu-se por mais 20 minutos a 0°C. Adicionou-se gota a gota 1,4 g (6,1 mmols) de 1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbaldeído em 5 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Permitiu-se que o banho de água gelada esquentasse até a TA lentamente e a mistura da reação foi mexida em TA ao longo do final de semana. A reação foi temperada com cloreto de amônio aquoso saturado. A mistura resultante foi precipitada com acetato de etila. A solução de acetato de etila foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, seca e concentrada por evaporação a vácuo. O resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna com silica-gel (EtOAc-hexano 3%) para produzir 0,61 g do produto.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ 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 razão é de em torno de 2:1,

ácido 2-Etóxi-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-acrílico

4,6 g de etil ester de ácido 2-Etóxi-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-acrílico, 4,3 g de hidróxido de sódio , 100 ml de etanol e 50 ml de água (etanol-água 2:1) foram misturados e mexidos por 2 horas a TA. O solvente foi evaporado a vácuo, o resíduo foi distribuido entre água e acetato de etila, então a solução aquosa foi acidificada com 1N ácido clorídrico, e precipitada com acetato de etila. Os extratos de acetato de etila foram lavados com uma solução aquosa de cloreto de sódio saturada, seca e concentrada por evaporação a vácuo. 4,3 g de produto foram obtidos e utilizados para a próxima reação sem mais purificações.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$), 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).

2-Oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-ácido propiônico

4,6 g de 2-Etóxi-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-ácido acrílico foi mexido em 100 ml de 1M ácido sulfúrico e 15 ml de ácido acético concentrado ao longo da noite a 100°C. Adicionou-se água, precipitou-se a mistura com acetato de etila, e a solução de acetato de etila foi separada, seca e concentrada por evaporação a vácuo. Obteve-se 4,1 g do produto na forma de um óleo marrom.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$), 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). EM (ei): $M^{(+)}$-H=285

4-Oxazol-2-il-fenilamina

1,268 g de 1-(2-oxazol)-4-nitro-benzeno em 100 ml de etanol e 50 ml de acetato de etila foi reduzido à pressão normal na presença de paládio/carbono (10%) com um balão cheio de hidrogênio. Não sobrou matéria-

prima após a condução da hidrogenação ao longo da noite, conforme mostrado pelo TLC. O catalisador foi filtrado e o filtrato foi por evaporação a vácuo a fim de produzir 1,017 g de produto na forma de um pó esbranquiçado.

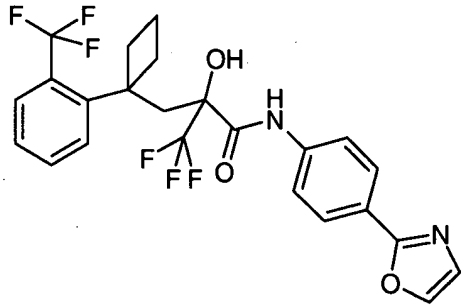
^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ 7,83(d, 2H), 7,62(s, 1H), 7,15(s, 1H), 6,77(d, 2H), 3,92(b, 2H). EM (ei): $M^{(+)}$+H=161

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

0,052 ml de cloreto de tionila foi adicionado a uma solução de 0,1g de 2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-ácido propiônico em 2 ml de dimetilacetamida a -5°C, e mexido por 30 minutos a -5°C. Então 56 mg de 4-oxazol-2-il-fenilamina foram adicionados em forma sólida e mexidos por 1 h a TA. Adicionou-se carbonato de potássio e mexeu-se ao longo da noite a TA. A reação foi temperada com água e precipitada com acetato de etila. Os extratos combinados de acetato de etila foram lavados duas vezes com água, secos e concentrados por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com silica-gel (EtOAc-hexano 10%-20%) para produzir 63 mg do produto.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ 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). EM (ei): $M^{(+)}$+H=429, M^+-H=427

3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida

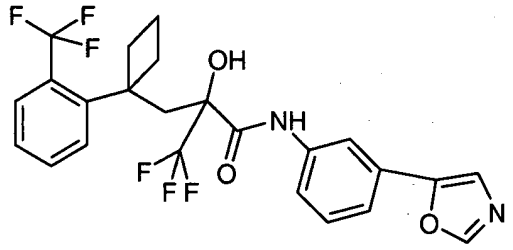


63 mg (0,15 mmol) de N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propionamida em 2 ml de dimetilformamida foram mexidos a 0°C com 48,7 mg (0,15 mmol) de carbonato de césio e 0,14 ml (0,88 mmol) de trimetilsilano-trifluorometano (CF_3·TMS). A mistura da reação foi mexida ao longo da noite a TA. 0,1 ml de 1M de fluoreto de tetra-

butilamônio em tetrahidrofurano foi adicionado e mexido ao longo de um final de semana a TA. A reação foi temperada com água e precipitada com acetato de etila. Os extratos combinados de acetato de etila foram lavados duas vezes com água, secos e concentrados por evaporação. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (EtOAc-hexano 30%) para produzir 3,3 mg de produto.

EM (ei): $M^{(+)}+H=499$, $M^{+}-H=497$

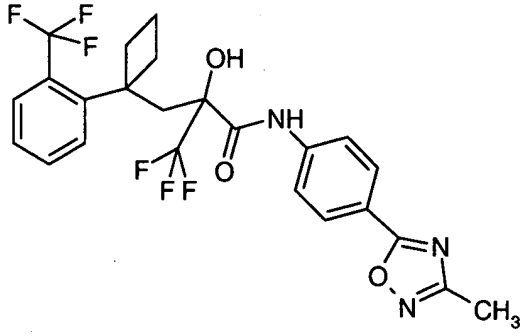
Exemplo 2: 3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(3-oxazol-5-il-fenil)-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida



foi obtida de forma análoga à 3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida com a utilização do 2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-ácido propiônico e da 3-oxazol-5-il-fenilamina.

EM (ei): $M^{(+)}+1=429$, $M^{(+)}-1=427$

Exemplo 3: 3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-)-fenil]-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida

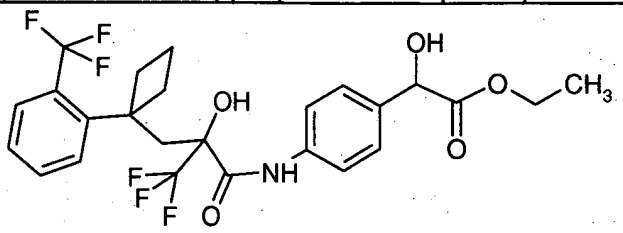


foi obtida de forma análoga à 3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida com a utilização do 2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-ácido propiônico e 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamina.

EM (ei): $M^{(+)}+H=514$, $M^{+}-1=512$

Exemplo 4: Ácido Etil éster de hidróxi-(4-{3,3,3-triflúor-2-hidróxi-2-[1-(2-

trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionilamina}-fenil)-acético



foi obtido de forma análoga à 3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida com a utilização do ácido 2-oxo-3-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutil]-propiônico e do etil éster de ácido (4-amino-fenil)-hidróxi-acético.

EM (ei): $M^{(+)}+H=534$

Exemplo 5: Formulações

Preparações farmacêuticas para a administração por rotas diversas são formuladas conforme mostrado nas tabelas a seguir. Os termos "Ingrediente ativo" ou "Composto ativo", conforme utilizados nas tabelas, refere-sem a um ou mais dos compostos de Fórmula I.

Composição para Administração Oral

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

Os ingredientes são misturados e envasados em cápsulas contendo em torno de 100 mg cada; uma cápsula se aproximaria da dose total diária.

Composição para Administração Oral

Ingrediente	**% wt./wt.**
Ingrediente ativo	20,0%
Estearato de magnésio	0,5%
Croscarmelose sódica	2,0%
Lactose	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Os ingredientes são combinados e granulados utilizando um solvente como o metanol. A formulação é então seca e colocada na forma de comprimidos (contendo em torno de 20 mg do composto ativo) com uma

maquina de comprimidos adequada.

Composição para Administração Oral

Ingrediente	**Quantidade**
Composto ativo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	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. a 100 ml

Os ingredients são misturados para formar uma suspensão para a administração oral.

Formulação Parenteral

Ingrediente	**% p/p**
Ingrediente ativo	0,25 g
Cloreto de sódio	para fazer um isotônico
Injeção de água	100 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma porção de água para injeção. Uma quantidade suficiente de cloreto de sódio é então adicionada conforme se mexe a fim de tornar a solução isotônica. A solução é fabricada para carregar o restante da água para injeção, filtrada através de um filtro com uma membrane de 0,2 mícrons e embalada sob condições estéreis.

Formulações em Supositório

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

Os ingredients são derretidos combinadamente e misturados em um banho de vapor, então são vertidos em moldes contendo 2,5 g de peso total.

Formulação Tópica

Ingredientes	gramas
Composto ativo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Óleo mineral	5
Petrolatum	10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Água	q.s. 100

Todos os ingredientes, com exceção da água, são combinados e aquecidos a em torno de 60°C conforme se mexe. Uma quantidade suficiente de água a em torno de 60°C é então adicionada conforme se mexe vigorosamente para emulsificar os ingredientes e a água então adicionada q.s. em torno de 100 g.

Formulações em *Spray* Nasal

Várias suspensões aquosas contendo de em torno de 0,025 a 0,5% do composto ativo são preparadas na condição de formulações para *sprays* nasais. As formulações contêm de forma opcional ingredientes inativos tais como, por exemplo, celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, dextrose, e similares. Pode-se adicionara ácido clorídrico ou hidróxido de sódio para se ajustar o pH. As formulações para *sprays* nasais podem

ser administradas com uma bomba dosadora liberando em torno de 50-100 µL da formulação por atuação. Uma típica escala de dosagem é a de 2-4 borrifos a cada 4-12 horas.

Exemplo 6: Ensaio de ligação com o Receptor Glicocorticóide

A afinidade dos antagonistas dos receptores de glicocorticóides pelos receptores de glicocorticóides foi determinada em ensaios de ligação competitiva através da habilidade do antagonista para competir com a dexametasona.

Todas as etapas do ensaio foram realizadas em placas de 96 cavidades. A solução ligante conteve 10mM fosfato de potássio de pH 7,4, 20 mM Na_2Mo_4, 100 µM de EDTA, 2% DMSO, e 5 mM DTT. Foram utilizados receptores de glicocorticóides humanos recombinantes purificados a 1 nM. Os compostos testados apresentaram concentrações finais de até 2% DMSO.

A condição de ligação não específica foi 1 µM dexametasona. O radioligante utilizado para o ensaio de competitividade foi o 2 nM ^{3}H-Dexametasona (83 Ci/mmol solução-mãe). Tampões, compostos ou veículos, GR, e radioligantes foram incubados a 4°C ao longo da noite. As placas de 96 cavidades GF/B Unifilter foram tratadas com PEI a 0,5% após a incubação. As amostras foram transferidas para placas de filtragem por coletor celular. As placas de filtragem foram lavadas cinco vezes com 50 mM Tris pH 7,5 e 5 mM EDTA tampão. As amostras foram secas a 65°C por em torno de 1hora. Adicionou-se fluido de cintilação às placas de filtragem a 50 µL/cavidade e foram medidos o ^{3}H cpm no contador de cintilância TopCount. Os resultados do ensaio de ligação de vários compostos da presente invenção são mostrados na Tabela 1,

Tabela 1

Composto	**Afinidade de ligação Ki (µM)**
Exemplo 2	0,0135
Exemplo 3	0,0252
Exemplo 1	0,161
Exemplo 4	0,555

Exemplo 7: Atividade de transsupressão: Inibição da produção de citocinas nas células sanguíneas periféricas de humanos estimulada pelo LPS

Coletou-se sangue de voluntários humanos saudáveis através de venipuntura em tubos heparinizados. O sangue foi diluído na proporção de 1:1 em solução salina fosfato-tamponada Dulbecco (PBS) e disposto em camadas sobre o Histopaque-1,077 em tubos de 50 ml da centrífuga. Os tubos são centrifugados a 800 x g por 25 minutos a TA. As células mononucleares na interface plasma/Histopaque são coletadas, lavadas três vezes com PBS e ressuspensas a 1 x 10^6 células/ml em RPMI 1640 suplementado do meio com 10% soro fetal bovino (FBS) e 100 unidades/ml penicilina/100 µg/ml streptomicina. Alíquotas (250 µl) desta suspensão celular são pré-incubadas com compostos de várias diluições (a concentração final de DMSO é 0,5%) em placas de polipropileno esterilizadas por 30 minutos a 37°C, 5% CO_2. A LPS é adicionada a 1 ng/ml e as placas são retornadas para a incubadora por mais 3 horas. As alíquotas do meio são removidas e congeladas a -80°C. Os níveis de citocinas (TNFα, IL6 e IL8) nestas amostras são determinadas utilizando kits BD-Pharmingen OptEIA em conformidade com as instruções do fabricante. O IC_{50} é definico como a concentração do composto que reduz a produção de citocinas em resposta à 1 ng/ml LPS a 50% daquela nos cavidades de controle sem compostos da invenção.

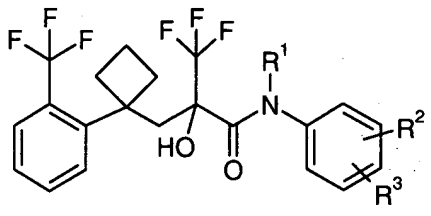
Exemplo 8: Atividade de Transativação: atividade da tirosina aminotransferase em células hepáticas de ratos

Células de hepatoma de ratos H4IIE foram colocadas em placas (4 x 10^5 células/ml em uma placa de cavidades) em cDMEM suplementado com 10% FBS e incubadas por 24 horas a 37°C, 5% CO_2. Os compostos em várias diluições (a concentração final de DMSO é 0,5%) são adicionados e as placas são incubadas por um período adicional de 24 horas. A porção media é removida, a monocamada celular é cuidadosamente lavada com PBS uma vez, e 0,2 ml tampão de lise celular (10 mM Tris pH 7,5, 10 mM EDTA, 0,25M sacarose) é adicionado. As placas podem ser armazenadas a -70°C. As células são quebradas pelo congelamento e derretimento por 3 vezes; os lisatos são clareados por centrifugação por 5 minutos. Adiciona-se

40 µl/cavidade de p-hidroxibenzaldeído como padrão, controle tampão, ou alíquotas de lisato a uma placa de 96 cavidades limpa. Adiciona-se 20 µl/cavidade de tampão TAT (50 mM KH_2PO_4 pH 7,6, 5 mg/ml BSA, 1 mM EDTA, 0,1 mM DTT), seguindo-se a mistura de 140 µl/cavidade do ensaio (8,2 mM solução de tirosina, 0,125 M KH_2PO_4, 20 mM α-cetoglutarato, 0,3 mM piridoxal 5-fosfato). As reações são incubadas a 37°C por 15 minutos, e encerradas pela adição de 20 µl/cavidade de 7N KOH, seguida pela incubação a 37°C por 30 minutos no escuro. A formação do produto é monitorada pela absorção a 340 nm, sendo expressa em nmols/min/mg de proteína, conforme calculado a partir da curva padrão do p-hidroxibenzaldeído. O EC_{50} para cada composto é definido como a concentração do composto resultando em 50% da indução máxima de TAT para aquele composto.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I:



(I)

em que

R1 é um H ou uma C_1-C_6 alquila; e

R^2 e R^3 são de forma independente H, CF_3, NO_2, um anel heteroarila de cinco membros opcionalmente substituído, ou é selecionado dentre o grupo consistindo em -CH-(OH)-C(=O)-O-R^4, -C(=O)-O-R^5, e –C-(R^6)=N-O-R^7 em que R^4, R^5, R^6 e R^7 são de forma independente C_1-C_6 alquila; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R1 é um H e R^2 é selecionado dentre o grupo consistindo em oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila e tetrazolila, oxazolila opcionalmente substituídas.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado dentre o grupo consistindo em:

3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(3-oxazol-5-il-fenil)-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida;

3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida;

3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(4-isoxazol-5-il-fenil)-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida;

3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida;

3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida;

3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-[4-(etoxicarbonil-hidróxi-metil)-fenil]-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida; e

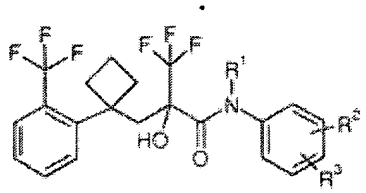
3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-metil-N-[3-(1-metoxiimino-etil)-4-metoxicarbonil-fenil]-2-[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclobutilmetil]-propionamida.

4. Método para o tratamento de doenças inflamatórias através da modulação dos receptores dos glicocorticóides envolvendo a administração a um sujeito em necessidade do mesmo de um composto de Fórmula I como definido na reivindicação 1 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

5. Composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I em como definido na reivindicação 1 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

6. Uso de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória através da modulação de um receptor de glicocorticóide.

7. Invenção conforme acima descrita.



(I)

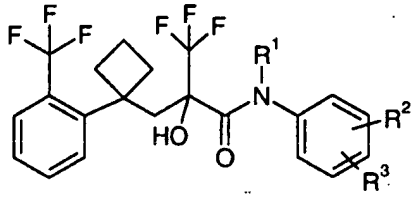
P1061519-9

PCA 9514-3

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE PROPIONAMIDA COMO AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS"**.

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I),



(I)

no qual R^1, R^2 e R^3 são como definidos aqui e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. A invenção refere-se também a métodos de uso dos compostos de fórmula (I) e composição farmaceuticas compreendendo os compostos de fórmula (I).