

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

(21) PI0611840-2 A2



* B R P I 0 6 1 1 8 4 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 14/06/2006
(43) Data da Publicação: 05/10/2010
(RPI 2074)

(51) Int.Cl.:

A61K 31/4015
A61K 31/45
A61K 31/395
C07D 211/76
C07D 207/26
C07D 225/02
A61P 29/00
A61P 25/28
A61P 37/00
A61P 19/00

(54) Título: USOS DE COMPOSTOS DA FÓRMULA GERAL (I) OU DE SEU SAL ACEITÁVEL DO PONTO DE VISTA FARMACÉUTICO; COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS; COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS DOS COMPOSTOS DA FÓRMULA GERAL (I) OU (I') OU DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS; E PROCESSO DE TRATAMENTO, MELHORA OU PROFILAXIA DOS SINTOMAS DE UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2005 GB 0512238.7

(73) Titular(es): CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED

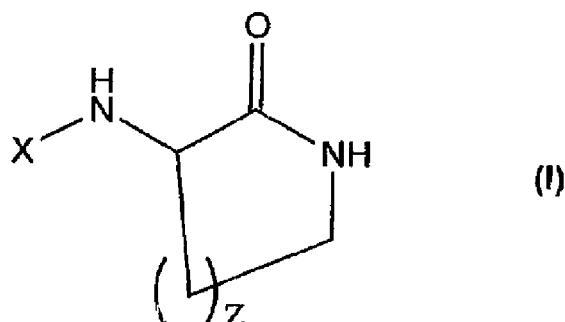
(72) Inventor(es): DAVID JOHN FOX, DAVID JOHN GRAINGER

(74) Procurador(es): Vieira de Mello, Werneck Alves - Advogados S/C

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006002218 de 14/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/134385de 21/12/2006

(57) Resumo: USOS DE COMPOSTOS DA FÓRMULA GERAL (I) OU DE SEU SAL ACEITÁVEL DO PONTO DE VISTA FARMACÉUTICO; COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS; COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS DOS COMPOSTOS DA FÓRMULA GERAL (I) OU (I') OU DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS; E PROCESSO DE TRATAMENTO, MELHORA OU PROFILAXIA DOS SINTOMAS DE UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA. Trata-se de invenção para fornecer compostos, composições farmacêuticas e usos dos compostos da fórmula geral (1) ou de um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, para a preparação de um medicamento pretendido para tratar um distúrbio inflamatório: em que z é 1,2 ou 4; X é -CO-Yk-(R¹)ⁿ ou SO₂-Y_k-(R¹)ⁿ; k é 0 ou 1; Y é um grupo cicloalquila ou policicloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biclooctila, cicloexila, ciclopripila); ou é um grupo cicloalquenila ou policicloalquenila; cada R¹ é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um radical alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquinila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18 átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono); ou cada R¹ é independentemente selecionado de um radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila, amino, aminoalquila ou aminodialquila; e n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y (de forma que n=1 se k=0, de forma que o grupo R¹ esteja diretamente ligado ao grupo carbonila ou sulfonila) contanto que simultaneamente X não possa ser um grupo undec-10-en-1-oila e z seja igual a 1 ou 2; ou alternativamente R¹ é selecionado de um radical peptídico que possui de 1 até 4 grupamentos peptídicos ligados juntos por ligações peptídicas.



USOS DE COMPOSTOS DA FÓRMULA GERAL (I) OU DE SEU SAL
ACEITÁVEL DO PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO; COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS; COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS DOS COMPOSTOS
DA FÓRMULA GERAL (I) OU (I') OU DE SEUS SAIS
5 FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS; E PROCESSO DE TRATAMENTO,
MELHORA OU PROFILAXIA DOS SINTOMAS DE UMA DOENÇA

INFLAMATÓRIA

A invenção refere-se ao uso de derivados de 3-aminolactam para a preparação de um medicamento com o qual
10 se pretende evitar ou tratar distúrbios inflamatórios.

A inflamação é um componente importante de defesa fisiológica do hospedeiro. Cada vez mais, entretanto, é evidente que as respostas inflamatórias inapropriadas temporais ou espaciais representam desempenham uma parte em
15 uma ampla faixa de doenças, inclusive aquelas com um componente óbvio de leucócitos (tais como doenças autoimunes, asma ou arteriosclerose), mas também em doenças que não têm sido consideradas tradicionalmente como envolvendo leucócitos (tal como osteoporose ou doença de
20 Alzheimer).

As quimiocinas constituem uma grande família de moléculas de sinalização com homologia à interleucina-8 que foram implicadas na regulação de leucócito que trafega tanto em condições fisiológicas como patológicas. Com mais
25 do que cinqüenta ligantes e vinte receptores envolvidos na sinalização da quimiocina, o sistema tem a densidade de informação necessária para controlar os leucócitos através dos processos reguladores imunes complexos provenientes da medula óssea, para a periferia, então novamente através de

órgãos linfóides secundários. No entanto, esta complexidade do sistema de quimiocinas tem primeiramente abordagens farmacológicas obstruídas para modular as respostas inflamatórias através do bloqueio de receptores de 5 quimiocinas. Provou ser difícil determinar qual (quais) receptor (es) de quimiocina devia(m) ser inibido(s) para produzir benefícios terapêuticos em uma dada doença inflamatória.

Mais recentemente, foi descrita uma família de 10 agentes que bloqueiam a sinalização através de uma ampla faixa de quimiocinas simultaneamente: Reckless e outros, Biochem J. (1999) 340: 803-811. Foi observado que o primeiro tal agente, um peptídeo denominado "Peptídeo 3", inibe a migração de leucócitos induzida por 5 quimiocinas 15 diferentes, enquanto deixa inalterada a migração em resposta a outros quimioatraentes (tal como fMLP ou TGF-beta). Este peptídeo e seus análogos tais como NR58-3.14.3 (isto é, a Seqüência ID Nº 1 c(DCys-DGln-DIle-DTrp-DLys-DGln-DLys-DPro-DAsp-DLeu-DCys)-NH₂), são denominados 20 coletivamente "Inibidores de Quimiocina de Amplo Espectro" (BSCIs). Grainger e outros, Biochem. Pharm. 65 (2003) 1027-1034 demonstraram subseqüentemente que os BSCIs têm atividade antiinflamatória potencialmente útil em uma faixa de modelos animais de doenças. De forma interessante, o 25 bloqueio simultâneo de múltiplas quimiocinas não está aparentemente associado com a toxicidade aguda ou crônica, sugerindo que esta abordagem pode ser uma estratégia útil para desenvolver novas medicações antiinflamatórias com

benefícios similares aos esteróides, mas com efeitos colaterais reduzidos.

No entanto, os peptídeos e os derivados peptóides tal como NR58-3.14.3, podem não ser ótimos para uso in vivo. Eles são bastante onerosos para serem sintetizados e têm propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas relativamente desfavoráveis. Por exemplo, o NR58-3.14.3 não é disponível biologicamente de forma oral e é eliminado do plasma do sangue com um período de meia-vida menor que 30 minutos após uma injeção intravenosa.

Foram adotadas duas estratégias paralelas para identificar novas preparações que mantêm as propriedades antiinflamatórias do peptídeo 3 e NR58-3.14.3, porém têm características melhoradas para uso como produtos farmacêuticos. Em primeiro lugar, foi desenvolvida uma série de análogos de peptídeos, alguns dos quais têm meias-vidas no plasma mais longas do que NR58-3.14.3 e que são consideravelmente mais baratos de serem sintetizados. Em segundo lugar, uma estrutura detalhada: análise de atividade dos peptídeos foi realizada para identificar os farmacóforos fundamentais e projetar pequenas estruturas não peptídicas que mantêm as propriedades benéficas do peptídeo original.

Esta segunda abordagem forneceu diversas séries estruturalmente distintas de compostos que mantiveram as propriedades antiinflamatórias dos peptídeos, inclusive os derivados de 16-amino e 16-aminoalquila do alcalóide ioimbina, assim como uma faixa de 3-aminoglutarimidas substituídas por N. (Referência: Fox e outros, J Med Chem

45 (2002) 360-370: WO 99/12968 e WO 00/42071.) Todos estes compostos são inibidores de quimiocinas de amplo espectro que mantêm a seletividade em relação aos quimioatraentes sem ser quimiocina e foi mostrado que um número dos mesmos 5 bloqueia a inflamação aguda *in vivo*.

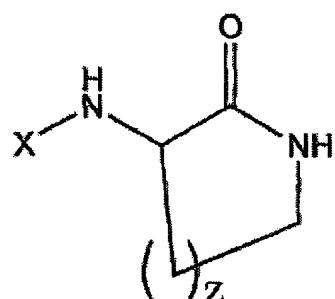
O mais potente e seletivo destes compostos era a (S)-3-(undec-10-enoil)-aminoglutarimida (NR58,4), que inibiu a migração *in vitro* induzida pela quimiocina com uma ED₅₀ de 5 nM. Entretanto, estudos adicionais revelaram que 10 o anel da aminoglutarimida era suscetível à abertura do anel enzimática no soro. Conseqüentemente, para algumas aplicações (por exemplo, quando a inflamação sob tratamento for crônica, tal como em doenças autoimunes) estes compostos podem não ter propriedades ótimas e um composto 15 mais estável com propriedades antiinflamatórias similares pode ser superior.

Como uma abordagem para identificar tais análogos estáveis, foram testados vários derivados de (S)- 3-(undec-10-enoil)-aminoglutarimida em relação a sua estabilidade no 20 soro. Um tal derivado, o análogo de 6-deoxo, (S)-3-(undec-10-enoil)-tetraidropiridin-2-ona, é completamente estável em soro humano durante pelo menos 7 dias a 37 °C, mas tem potência consideravelmente reduzida comparada com a da molécula original.

25 Uma tal família de inibidores de quimiocina de amplo espectro estáveis (BSCIs) é a dos 3-amino caprolactams, com um anel de monolactam de sete elementos. No entanto, podem ser gerados outros compostos

antiinflamatórios úteis partindo de outros 3-aminolactams com tamanho do anel diferente.

A invenção fornece o uso de composto da fórmula geral **(I)** ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a preparação de um medicamento pretendido para tratar um distúrbio inflamatório:



(I)

em que

z é 1, 2 ou 4;

X é $-CO-Y_k-(R^1)_n$ ou $SO_2-Y_k-(R^1)_n$;

k é 0 ou 1;

Y é um grupo cicloalquila ou policicloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclo-15 octila, cicloexila, ciclopropil);

ou é um grupo cicloalquenila ou policicloalquenila;

cada R^1 é independentemente selecionado de hidrogênio ou um radical alquila, haloalquila, alcóxi, 20 haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18

átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

ou cada R¹ é independentemente selecionado do radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila,
5 amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

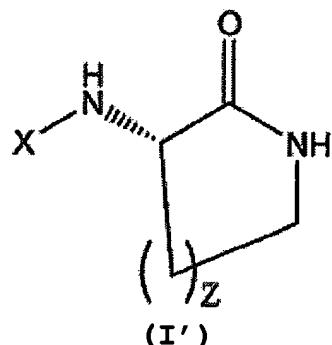
n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y (de forma que n=1 se k=0, de forma que o grupo R¹ é ligado diretamente ao grupo carbonila ou
10 sulfonila);

contanto que simultaneamente X não possa ser um grupo undec-10-en-1-oíla e z seja igual a 1 ou 2.

Alternativamente R¹ pode ser selecionado de um radical peptídico, por exemplo, que possui de 1 até 4
15 grupamentos peptídicos ligados juntos através de ligações peptídicas (por exemplo, um radical peptídico de 1 até 4 resíduos de aminoácidos).

O átomo de carbono na posição 3 do anel de caprolactam é assimétrico e consequentemente, os compostos
20 de acordo com a presente invenção possuem duas formas enancioméricas possíveis, ou seja, as configurações "R" e "S". A presente invenção abrange as duas formas enancioméricas e todas as combinações destas formas, incluindo as misturas racêmicas "RS". Com uma visão à
25 simplicidade, quando nenhuma configuração específica é mostrada nas fórmulas estruturais, deve ser entendido que são representadas as duas formas enancioméricas e as misturas das mesmas.

Preferencialmente, os compostos da fórmula geral (I) ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos utilizados de acordo com este aspecto da invenção serão compostos da fórmula geral (I')



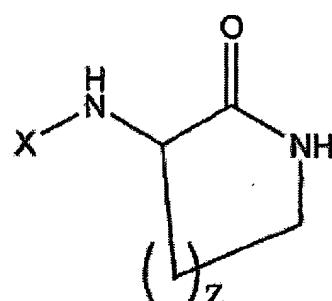
5 em que X e z possuem os mesmos significados como acima.

Preferencialmente, os compostos da fórmula geral (I) ou (I') ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, serão tais que o anel ou os anéis de Y comprimem os ângulos 10 de ligação no carbono alfa para ser essencialmente tetraédrico (isto é, ligações híbridas sp³). O "carbono alfa" fica na posição 2 (em relação a carbonil amida) ou na posição 1 (em relação ao grupo sulfonil sulfonamida).

Qualquer substituinte R¹ pode ser um substituinte 15 em qualquer posição que possa ser permitida no anel ou nos anéis do grupo ciclo-Y. Em particular, deve ser observado que a invenção inclui compostos em que o "carbono alfa" faz parte tanto do grupo ciclo quanto é por si só substituído. A definição de (R¹)_n abrange os compostos da invenção sem 20 substituição (isto é, R¹ = hidrogênio), os compostos da invenção com mono substituição (isto é, R¹ não é hidrogênio

e $n = 1$) e também várias substituições (isto é, pelo menos dois grupos R^1 não são hidrogênio e $n = 2$ ou mais).

A invenção fornece ainda composições farmacêuticas que compreendem, como o ingrediente ativo, um 5 composto da fórmula geral (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente e/ou carreador farmaceuticamente aceitável:



(I)

em que

z é 1, 2 ou 4;

10 X é $-CO-Y_k-(R^1)_n$ ou $SO_2-Y_k-(R^1)_n$;

k é 0 ou 1;

Y é um grupo cicloalquila ou policiloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclooctila, cicloexila, ciclopropila);

15 ou é um grupo cicloalquenila ou policicloalquenila;

cada R^1 é independentemente selecionado de hidrogênio ou um radical alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos

de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18 átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

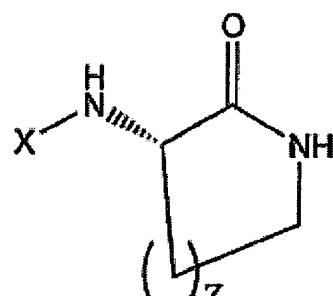
ou cada R¹ é independentemente selecionado de um radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila, amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y (de forma que n=1 se k=0, de forma que o grupo R¹ está ligado diretamente ao grupo carbonila ou sulfonila);

contanto que simultaneamente X não possa ser um grupo undec-10-en-1-oíla e z seja igual a 1 ou 2.

Alternativamente R¹ pode ser selecionado de um radical peptídico, por exemplo, que possui de 1 até 4 grupamentos peptídicos ligados juntos por ligações peptídicas (por exemplo, um radical peptídico de 1 até 4 resíduos de aminoácidos).

Preferencialmente, os compostos da fórmula geral (I) ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos utilizados de acordo com este aspecto da invenção serão compostos da fórmula geral (I')



(I')

em que X e z possuem os mesmos significados como anteriormente.

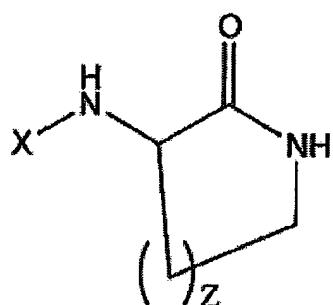
Por sal farmaceuticamente aceitável entende-se, em particular, os sais de adição de ácidos inorgânicos tais como cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, fosfato, difosfato e nitrato ou de ácidos orgânicos tais como acetato, maleato, fumarato, tartarato, succinato, citrato, lactato, metanossulfonato, p-toluenossulfonato, palmoato e estearato. Ainda dentro do âmbito da presente invenção, quando podem ser utilizados, estão os sais formados partindo de bases tal como sódio ou hidróxido de potássio. Para outros exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis, pode-se fazer referência a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

A composição farmacêutica pode estar na forma de um sólido, por exemplo, pós, grânulos, tabletas, cápsulas de gelatina, lipossomos ou supositórios. Os suportes sólidos apropriados podem ser, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, polivinilpirrolidina e cera. Outros excipientes e/ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis apropriados serão conhecidos pelos peritos na arte.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ainda ser apresentadas na forma líquida, por exemplo, soluções, emulsões, suspensões ou xaropes. Os suportes líquidos apropriados podem ser, por exemplo, água,

solventes orgânicos tal como glicerol ou glicóis, assim como misturas dos mesmos, em proporções variáveis, em água.

A invenção fornece ainda compostos e sais dos mesmos da fórmula geral **(I)**



5

(I)

em que

z é 1, 2 ou 4;

X é $-CO-Y_k-(R^1)_n$ ou $SO_2-Y_k-(R^1)_n$;

k é 0 ou 1;

10 Y é um grupo cicloalquila ou policiloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclooctila, cicloexila, ciclopropila);

ou é um grupo cicloalquenila ou policicloalquenila;

15 cada R^1 é independentemente selecionado de hidrogênio ou um radical alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18 átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

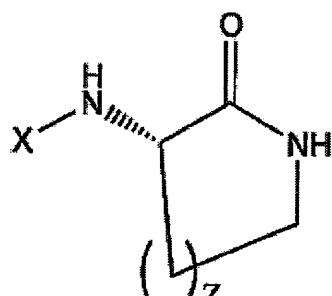
ou cada R¹ é independentemente selecionado de um radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila, amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m 5 é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y (de forma que n=1 se k=0, de forma que o grupo R¹ esteja ligado diretamente ao grupo carbonila ou sulfonila);

contanto que simultaneamente X não possa ser um 10 grupo undec-10-en-1-oíla e z seja igual a 1 ou 2.

Alternativamente R¹ pode ser selecionado de um radical peptídico, por exemplo, que possui de 1 até 4 grupamentos peptídicos ligados juntos por ligações peptídicas (por exemplo, um radical peptídico de 1 até 4 15 resíduos de aminoácidos).

Preferencialmente, os compostos da fórmula geral (I) ou os sais dos mesmos utilizados de acordo com este aspecto da invenção serão compostos da fórmula geral (I')



(I')

20 em que X e z possuem os mesmos significados como anteriormente.

Preferencialmente, os compostos da fórmula geral (I) ou (I') quando utilizados na invenção ou sais dos mesmos, serão tais que o anel ou os anéis de Y comprimem os ângulos de ligação no carbono alfa para ser essencialmente 5 tetraédrico (isto é, ligações híbridas sp³).

A comparação de várias séries de compostos (por exemplo, em que X = adamantano-1-carbonila ou X = 2',2'-dimetildodecanoíla) demonstra que os compostos da fórmula (I) ou (I') possuem atividade útil independente do tamanho 10 do anel lactam (z é 1, 2, 3 ou 4). Para algumas tais séries de compostos (por exemplo, em que X = adamantano-1-carbonila) a atividade dos compostos com z=1 ou 2 ou 3 é essencialmente indistinguível. Em contraste, para outras tais séries de compostos (por exemplo, em que X = undec-10-15 enoíla), a atividade do composto quando z=3 é maior que a atividade quando z=2, que por sua vez é maior que a atividade quando z=1. Contudo, mesmo para tais séries, os compostos com a menor atividade mantêm atividade suficiente para serem úteis.

20 Em particular, os compostos da fórmula geral (I) ou (I') e os sais dos mesmos, de acordo com qualquer aspecto da presente invenção, podem ser selecionados do grupo que consiste de:

- (S)-3-(1'-Adamantanocarbonilamino)-tetraidropiperidin-2-ona;
- (S)-3-(1'-Adamantanocarbonilamino)-pirrolidin-2-ona;
- (S)-3-(2',2'-Dimetildodecanoilamino)-tetraidropiridin-2-ona;

- (S)-3-(2',2'-Dimetildodecanoilamino)-pirrolidin-2-ona;

- (S)-3-(1'-metilcicloexanocarbonilamino)-tetraidropiridin-2-ona;

5 - (S)-3-(1'-metilcicloexanocarbonilamino)-pirrolidin-2-ona;

- (S)-3-(1'-fenilcicloexanocarbonilamino)-tetraidropiridin-2-ona;

e sais dos mesmos;

10 A invenção fornece ainda os análogos de sulfonamida dos compostos exemplificados: isto é, os equivalentes de sulfonil-amino-lactam dos ditos compostos.

Certos derivados de alquil amida de 3-amino lactams podem ser conhecidos como compostos *per se* (embora 15 não seja conhecido atualmente que qualquer um tenha sido descrito como tais como composições farmacêuticas ou para uso medicinal em um contexto antiinflamatório), exceto no caso do composto (S)-3-(undec-10-enoilamino)-tetraidropiridin-2-ona que foi descrito na literatura (Fox 20 e outros J. Med. Chem. (2002) **45**: 360-70) como um inibidor de quimiocina de amplo espectro *in vitro* (embora não tenha sido testado como se possuísse atividade antiinflamatória *in vivo*) e ainda undec-10-enoilamino pirrolidin-2-ona (J. Med. Chem. 2005, 48, 867-874).

25 A invenção inclui compostos, composições e usos dos mesmos como definido, em que o composto está na forma hidratada ou solvatada.

Os derivados de amida de 3-amino lactams descritos aqui são BSCIs funcionais. São relativamente

baratos de sintetizar, utilizando rotas de síntese fáceis fornecidas aqui; são estáveis no soro humano e consequentemente possuem excelentes propriedades fármaco-cinéticas; estão disponíveis biologicamente de forma oral; 5 são inibidores de quimiocinas de amplo espectro altamente potentes *in vitro* com excelente seletividade em relação aos quimioatraentes sem ser quimiocinas; são agentes antiinflamatórios altamente potentes e eficientes *in vivo* em modelos de inflamação de roedores; sua administração não 10 está associada a qualquer toxicidade aguda significativa nas doses necessárias para atingir um efeito terapêutico máximo. Tomadas juntas, estas propriedades sugerem que os derivados de amida de 3-amino lactams representam medicamentos antiinflamatórios com vantagens em relação aos 15 compostos descritos anteriormente.

Em comparação à arte anterior, a melhoria da presente invenção se baseia no fornecimento do grupamento de 3-amino lactam com uma cadeia lateral que possui um ou mais anéis alquila/alquenila para comprimir os ângulos de 20 ligação no carbono alfa da cadeia lateral. Os compostos desta invenção são significativamente superiores aos compostos com cadeias aleíla lineares (sejam alquil amidas ou alquil sulfonamidas). Em adição, foi mostrado que (particularmente para os compostos com os ângulos de 25 ligação comprimidos no carbono alfa da cadeia lateral), o tamanho do anel de lactam não é relativamente importante. Variações com anéis de lactam com cinco, seis, sete e oito membros são todas ativas como BSCIs *in vitro* e agentes antiinflamatórios *in vivo*.

Os peptídeos da arte anterior (tal como NR58-3.14.3) possuem as desvantagens de que: (a) são caros e requerem síntese em fase sólida (pelo menos para os mais longos) e (b) são eliminados muito rapidamente através dos rins e (c) são geralmente menos potentes.

As aminoglutarimidas da arte anterior são baratas, não são eliminadas rapidamente através dos rins e são mais potentes, MAS não exibem estabilidade metabólica.

A melhoria descrita aqui, os aminolactams, são 10 baratos, não são eliminados pelos rins e são ainda mais potentes e são também metabolicamente estáveis.

De acordo com esta invenção, os distúrbios inflamatórios que se pretendem prevenir ou tratar pelos compostos da fórmula geral (I) ou (I') ou pelos sais 15 farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou composições farmacêuticas ou medicamentos que contêm os mesmos como ingredientes ativos incluem de forma notável:

- doenças autoimunes, por exemplo, tal como esclerose múltipla;

20 - distúrbios vasculares incluindo derrame, doenças da artéria coronária, enfarto do miocárdio, angina pectoris instável, aterosclerose ou vasculite, por exemplo, síndrome de Behçet, arterite de células gigantes, polimialgia reumática, granulomatose de Wegener, vasculite 25 da síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schönlein e doença de Kawasaki;

- infecção ou replicação viral, por exemplo, infecções causadas pela ou replicação de vírus incluindo

pox vírus, herpes vírus (por exemplo, Herpesvírus samiri), cutomegalovírus (CMV) ou lentivírus;

- asma;
- osteoporose; (baixa densidade mineral nos ossos);
- crescimento de tumores;
- artrite reumatóide;
- rejeição a transplantes de órgãos e/ou enxerto ou função do órgão demorada, por exemplo, em pacientes de transplante renal;
- um distúrbio caracterizado por um nível elevado de TNF- α ;
- psoriase;
- feridas na pele;
- distúrbios causados por parasitas intracelulares tal como malária ou tuberculose;
- alergias; ou
- doença de Alzheimer.

De acordo com esta invenção, os distúrbios inflamatórios adicionais incluem:

- ALS;
- fibrose (particularmente fibrose pulmonar, mas não limitada à fibrose nos pulmões);
- a formação de adesões (particularmente no peritônio e na região pélvica).
- resposta de novo sinal induzida por anticorpos
- supressão da resposta imunológica

Estas indicações clínicas se encaixam sob a definição geral de distúrbios inflamatórios ou distúrbios caracterizados por níveis elevados de TNF α .

Quando pode ser permitido legalmente, a invenção 5 fornece ainda um método de tratamento, melhora ou profilaxia dos sintomas de uma doença inflamatória (incluindo uma reação inflamatória adversa a qualquer agente) através da administração a um paciente de uma quantidade antiinflamatória de um composto, uma composição 10 ou um medicamento como reivindicado aqui.

A administração de um medicamento de acordo com a invenção pode ser realizada através da rota tópica, oral, parenteral, através de injeção intramuscular, etc.

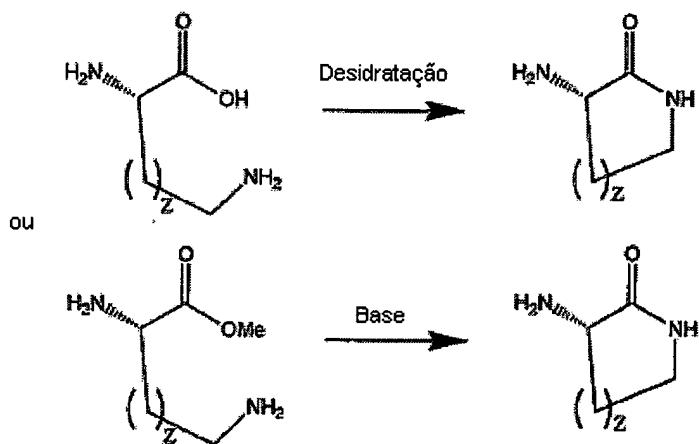
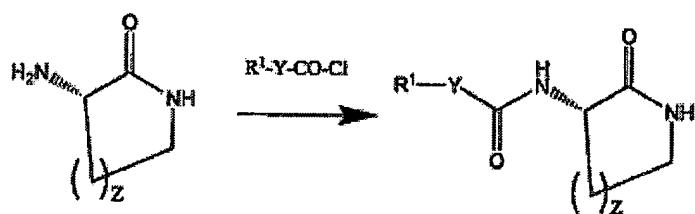
A dose de administração imaginada para um 15 medicamento de acordo com a invenção fica compreendida entre 0,1 mg e 10 g dependendo do tipo de composto ativo utilizado.

De acordo com a invenção, os compostos da fórmula geral (I) ou (I') podem ser preparados utilizando os 20 processos descritos posteriormente aqui.

Preparação dos compostos da fórmula geral (I) ou (I')

Todos os compostos da fórmula geral (I') ou (I') podem ser facilmente preparados de acordo com os métodos gerais conhecidos pelo perito na arte.

25 Contanto, são propostas as rotas de síntese preferidas a seguir:

Etapa 1Etapa 2Diagrama 1

Na primeira etapa, os 3-aminolactams são sintetizados através da desidratação direta do ácido diaminocarboxílico apropriado (ácido 2,4-diaminobutírico para fornecer aminolactam de 5 anéis, ornitina para fornecer um lactam de 6 anéis ou ácido 2,7-diaminoheptanóico para fornecer um lactam de 8 anéis) como descrito anteriormente [Synthesis, 1978, 614-616] ou de outra maneira através da ciclização mediada por base de ésteres dos mesmos ácidos diaminocarboxílicos, como descrito anteriormente utilizando éster metílico de lisina [J. Org. Chem., 1979, 44, 4841-4847] para o lactam de 7 anéis.

Na segunda etapa, o produto de 3-aminolactam é reagido com um cloreto ácido apropriado, por exemplo, como descrito anteriormente para aminolactams de 7 anéis [J. Med. Chem., 2005, 48, 867-74]. Esta reação pode ser 5 realizada, por exemplo, em clorofórmio ou diclorometano. O solvente de reação mais preferido é o diclorometano e é preferencialmente realizada na presença de uma base, por exemplo, Na_2CO_3 .

A reação anterior pode ser realizada à 10 temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) ou de forma mais geral a uma temperatura entre 20 e 50 °C.

As duas reações podem ser realizadas independentemente, com a separação e a purificação do 3-aminolactam entre as reações ou alternativamente, as 15 reações podem ser realizadas em um único recipiente sem a purificação do 3-aminolactam antes de sua derivatização com cloreto ácido.

DEFINIÇÕES

O termo “aproximadamente” se refere a um 20 intervalo em torno do valor considerado. Como utilizado neste pedido de patente, “aproximadamente X” significa um intervalo de X menos 10% de X até X mais 10% de X e preferencialmente um intervalo de X menos 5% de X até X mais 5% de X.

É pretendido de forma não ambígua que o uso de 25 uma faixa numérica nesta descrição inclua dentro do âmbito da invenção todos os números inteiros individuais dentro da faixa e todas as combinações de números dos limites superior e inferior dentro do âmbito mais amplo da faixa

fornecida. Conseqüentemente, por exemplo, é pretendido que a faixa de 1 até 20 átomos de carbono especificada em relação à (*inter alia*) formula I inclua todos os números inteiros entre 4 e 20 e todas as subfaixas de cada combinação de números superiores e inferiores, sejam exemplificados explicitamente ou não.

Como utilizado aqui, o termo "compreendendo" deve ser lido como significando tanto compreendendo quanto consistindo de. Conseqüentemente, quando a invenção se refere a uma "composição farmacêutica que compreende como ingrediente ativo" um composto, é pretendido que esta terminologia cubra tanto as composições em que outros ingredientes ativos podem estar presentes quanto também as composições que consistem apenas de um ingrediente ativo como definido.

É pretendido que o termo "grupamentos peptídicos" utilizado aqui inclua os 20 resíduos de aminoácidos proteogênicos que ocorrem naturalmente a seguir:

Símbolo	Significado
Ala	Alanina
Cys	Cisteína
Asp	Ácido Aspártico
Glu	Ácido Glutâmico
Phe	Fenilalanina
Gly	Glicina
His	Histidina
Ile	Isoleucina
Lys	Lisina
Leu	Leucina

Símbolo	Significado
Met	Metionina
Asn	Asparagina
Pro	Prolina
Gln	Glutamina
Arg	Arginina
Ser	Serina
Thr	Treonina
Val	Valina
Trp	Triptofano
Tyr	Tirosina

É também pretendido que os resíduos de aminoácidos modificados e não usuais, assim como imitadores de peptídeos, sejam abrangidos dentro da definição de "grupamentos peptídicos".

5 A não ser que seja definido de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos utilizados aqui possuem o mesmo significado que os geralmente entendidos por um perito comum no campo ao qual esta invenção pertence. Similarmente, todas as publicações, pedidos de
10 patentes, todas as patentes e todas as outras referências mencionadas aqui são incorporadas com a finalidade de referência (quando pode ser legalmente permitido).

Os exemplos a seguir são apresentados com a finalidade de ilustrar os procedimentos anteriores e não
15 devem de forma alguma ser considerados como limitantes do âmbito da invenção.

FIGURAS

A Figura 1 mostra a estrutura química dos exemplos de compostos de acordo com a invenção. São mostrados dois exemplos diferentes de séries de compostos 5 de acordo com a invenção (a série em que X = adamantano-1'-carbonila na coluna à esquerda e a série em que X = 2',2'-dimetildodecanoila na coluna à direita). Para cada série, são representados os três membros possíveis reivindicados aqui (em que z=1, z=2 e z=4).

10

EXEMPLOS

A 3-aminopirrolidin-2-oná e a 3-amino-tetraido-piridin-2-oná podem ser sintetizadas através da desidratação direta do ácido 2,4-diaminobutírico e ornitina. [Synthesis, 1978, 614-616] Alternativamente, a 15 ciclização mediada por base de diamino ésteres utilizada para o lactam de sete membros [J. Org. Chem., 1979, 44, 4841-4847] pode ser aplicada para a síntese de lactams de cinco e seis membros [J. Med. Chem., 2003, 360-370]. Quando 20 um único enantiômero do aminolactam é necessário, estas rotas podem ser realizadas sobre materiais de partida enantiomericamente puros e prosseguir com a manutenção da estereoquímica.

Exemplo 1-(S)-3-(1'-Adamantanocarbonilamino)-tetraido-piridin-2-oná

25

O cloridrato de (S)-3-amino-tetraido-piridin-2-oná (2 mmoles) e o Na₂CO₃ (6 mmoles) em água (25 mL) foram adicionados a uma solução de cloreto de adamantano-1-carbonila (2 mmoles) em diclorometano (25 mL) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 18 horas. A camada

orgânica foi então separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano adicional. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e reduzidas a vácuo. O resíduo foi recristalizado partindo de CH_2Cl_2 / hexanos para fornecer o lactam na forma de um sólido amorfó (237 mg, 43%); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3330, 3175 (NH), 1655, 1683 (CO), 1500 (NH); δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 6,59 (1H, br d, J 4,5, NH), 6,51 (1H, br s, NH), 4,15 (1H, dt, J 10, 5,5, CHNH), 3,35-3,24 (2H, m, CH_2NH), 2,57-2,48 (1H, m, lactam CH_2), 1,99 (3H, br s, 3 × adamantano CH), 1,92-1,17 (8H, m, 2 × lactam CH e 6 × adamantano CH_2), 1,73-1,61 (6H, m, 6 × adamantano CH_2) e 1,45 (1H, tt, J 12,5, 8,5, lactam CH); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 178,2, 172,2 (CO), 50,3 (NHCHCO), 41,5 (CH_2N), 40,6 (CCO), 39,1 (3 × CH_2 adamantano), 36,5 (3 × CH_2 adamantano), 28,1 (3 × CH adamantano), 27,0, 21,0 (CH_2 lactam); m/z (MNa^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ requer 299,1735), 299,1739, (MH^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ requer 277,1916) 277,1919.

Exemplo 2

- (S)-3-(1'-Adamantanocarbonilamino)-pirrolidin-2-ona

A (S)-3-amino-pirrolidin-2-ona (2 mmoles) e o Na_2CO_3 (4 mmoles) em água (25 mL) foram adicionados a uma solução de cloreto de adamantano-1-carbonila (2 mmoles) em diclorometano (25 mL) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 18 horas. A camada orgânica foi então separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano adicional. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e reduzidas a vácuo. O resíduo foi recristalizado partindo de CH_2Cl_2 / hexanos para fornecer o lactam na forma de um sólido amorfó (179 mg, 34%); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3423,

3233 (NH), 1693, 1664 (CO), 1495 (NH); δ_{H} (400 MHz, CDCl_3)
 6,81 (1H, br s, NH), 6,25 (1H, br s, NH), 4,25 (1H, ddd, J
 10,5, 8,5, 5, CHNH), 3,41-3,28 (2H, m, CH_2NH), 2,81-2,71
 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,01 (3H, br s, 3 × adamantano CH), 1,90-
 5 1,77 (7H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ e 6 × adamantano CH_2) e 1,73 (3H, br d,
 J 12,5, adamantano CH_2), 1,65 (3H, br d, J 12,5, adamantano
 CH_2); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 178,7, 176,2 (CO), 50,7 (NHCHCO),
 40,6 (CCO), 39,4 (CH_2N), 39,1 (3 × CH_2 adamantano), 36,4 (3
 × CH_2 adamantano), 30,3 (CH_2 lactam), 28,1 (3 × CH
 10 adamantano); m/z (MNa^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ requer 285,1579)
 285,1577.

Exemplo 3

(S)-3-(2',2'-Dimetildodecanoilamino)-tetraidropiridin-2-ona

O cloridrato de (S)-3-amino-tetraidropiridin-2-
 15 ona (2 mmoles) e o Na_2CO_3 (6 mmoles) em água (25 mL) foram
 adicionados a uma solução de cloreto de 2,2-dimetil-
 dodecanoíla (2 mmoles) em diclorometano (25 mL) à
 temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 18
 horas. A camada orgânica foi então separada e a fase aquosa
 20 foi extraída com diclorometano adicional. As camadas
 orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e reduzidas a
 vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna
 de sílica (EtOAc: hexanos 1:3 até MeOH :EtOAc 1:19) para
 fornecer o lactam na forma de um sólido gomoso incolor (501
 25 mg, 77%); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3375 (NH), 1637, 1620 (CO), 1548 (NH); δ_{H}
 (400 MHz, CDCl_3) 6,62 (1H, br d, J 4,5, NH), 6,34 (1H, br
 s, NH), 4,17 (1H, dt, J 11,5, 5,5, CHNH), 3,35-3,24 (2H, m,
 CH_2NH), 2,59-2,51 (1H, m, lactam CH_2), 1,93-1,84 (2H, m, 2
 × lactam CH), 1,53-1,40 (3H, m, lactam CH e 2 × cadeia

lateral CH₂), 1,30-1,16 (16H, m, (CH₂)₈), 1,15 (3H, s, CH₃), 1,14 (3H, s, CH₃) e 0,84 (3H, t, J 7, CH₂CH₃); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 178,2, 172,2 (CO), 50,5 (NHCHCO), 42,1 (CCO), 41,5, 41,4, 31,9, 30,1, 29,6 (x 2), 29,5, 29,3, 27,0 (CH₂), 25,3, 5 25,2 (CH₃) 24,7, 22,6, 21,0 (CH₂) e 14,1 (CH₃); m/z (MNa⁺ C₁₉H₃₆N₂O₂Na requer 347,2674) 347,2677, (MH⁺ C₁₉H₃₇N₂O₂ requer 325,2855) 325,2863.

Exemplo 4

(S)-3-(2',2'-Dimetildodecanoilamino)-pirrolidin-2-ona

A (S)-3-amino-pirrolidin-2-ona (2 mmoles) e o Na₂CO₃ (4 mmoles) em água (25 mL) foram adicionados a uma solução de cloreto de 2,2-dimetil-dodecanoíla (2 mmoles) em diclorometano (25 mL) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 18 horas. A camada orgânica foi então separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano adicional. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e reduzidas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc: hexanos 1:3 até EtOAc:MeOH 1:19) para fornecer o lactam na forma de um sólido gomoso (437mg, 70%); ν_{max}/cm⁻¹ 3317 (NH), 1704, 1636 (CO), 1531 (NH); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 6,75 (1H, br s, NH), 6,28 (1H, br d, J 4,5, NH), 4,23 (1H, ddd, J 10,5, 8,5, 5, CHNH), 3,41-3,28 (2H, m, CH₂NH), 2,82-2,73 (1H, m, lactam CH₂), 1,85 (1H, dq, J 12,5, 9,5, lactam CH₂), 1,50-1,43 10 (2H, m, 2 x cadeia lateral CH₂), 1,30-1,17 (16H, m, (CH₂)₈), 1,15 (3H, s, CH₃), 1,14 (3H, s, CH₃) e 0,84 (3H, t, J 7, CH₂CH₃); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 178,7, 176,1 (CO), 50,9 (NHCHCO), 42,0 (CCO), 41,3, 39,4, 31,9, 30,2, 30,1, 29,6 (x 2), 29,5, 29,3 (CH₂), 25,3, 25,2 (CH₃) 24,7, 22,6 (CH₂) e 5 25,2 (CH₃) 24,7, 22,6, 21,0 (CH₂) e 14,1 (CH₃); m/z (MNa⁺ C₁₉H₃₆N₂O₂Na requer 347,2674) 347,2677, (MH⁺ C₁₉H₃₇N₂O₂ requer 325,2855) 325,2863.

14,1 (CH_3) ; m/z (MNa^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ requer 333,2518) 333,2503,
 $(\text{MH}^+ \text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ requer 311,2699) 311,2693.

Exemplo 5

(S)-3-(1'-Metilcicloexanocarbonil) amino-tetraidropiridin-

5

2-ona

O cloridrato de (S)-3-amino-tetraidropiridin-2-ona (2 mmoles) e o Na_2CO_3 (6 mmoles) em água (25 mL) foram adicionados a uma solução de cloreto de 1-metilcicloexanocarbonila (2 mmoles) em diclorometano (25 mL) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 18 horas. A camada orgânica foi então separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano adicional. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e reduzidas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc: hexanos 1:3 até MeOH : EtOAc 1:19) para o fornecimento na forma de um sólido amorfo (199 mg, 42%) ; $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3335, 3269 (NH), 1650, 1621 (CO), 1529 (NH); δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 6,65 (1H, br d, J 5, NH), 6,59 (1H, br s, NH), 4,18 (1H, dt, J 11,5, 5,5, CHNH), 3,30 (2H, td, J 6,5, 2,5, CH_2NH), 2,52 (1H, ddt, J 13, 5,5, 4,5, lactam CH_2), 1,92-1,83 (4H, m, 2 × lactam CH e 2 × cicloexano CH_2), 1,55-1,23 (9H, m, lactam CH e 8 × cicloexano CH_2) e 1,11 (3H, s, CH_3); δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) 178,0, 172,3 (CO), 50,4 (NHCHCO), 42,6 (CH_3C quat), 41,5, 35,6, 35,5, 27,0 (CH_2), 26,3 (CH_3), 25,7, 22,8 ($\times 2$), 20,9 (CH_2); m/z (MNa^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ requer 261,1579) 261,1570.

Exemplo 6

(S)-3-(1'-Metilcicloexanocarbonil) amino-pirrolidin-2-ona:

A (*S*)-3-amino-pirrolidin-2-ona (2 mmoles) e o Na₂CO₃ (4 mmoles) em água (25 mL) foram adicionados a uma solução de cloreto de 1-metilcicloexanocarbonila (2 mmoles) em diclorometano (25 mL) à temperatura ambiente e a reação 5 foi agitada durante 18 horas. A camada orgânica foi então separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano adicional. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e reduzidas a vácuo. O resíduo foi purificado por 10 cromatografia em coluna de sílica (EtOAc: hexanos 1:3 até MeOH : EtOAc 1:19) para fornecer o lactam na forma de um sólido amorfó (276 mg, 62%); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3321 (NH), 1698, 1633 (CO), 1526 (NH); δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 6,98 (1H, br s, NH), 6,34 (1H, br s, NH), 4,26 (1H, ddd, *J* 10,5, 8,5, 5, CHNH), 3,41-3,26 (2H, m, CH₂NH), 2,79-2,67 (1H, m, CH₂CH₂N), 1,92- 15 1,77 (3H, m, CH₂CH₂N e 2 × cicloexano CH₂), 1,58-1,18 (8H, m, 8 × cicloexano CH₂) e 1,12 (3H, s, CH₃); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 178,6, 176,3 (CO), 50,9 (NHCHCO), 42,6 (CCO), 39,4, 35,5 (\times 2), 30,0 (CH₂), 26,2 (CH₃), 25,7, 22,8 (\times 2) (CH₂); m/z (MH⁺ C₁₂H₂₁N₂O₂ requer 225,1603) 225,1596, (MNa⁺ 20 C₁₂H₂₀N₂O₂Na requer 247,1422) 147,1417.

Exemplo 7

(S)-3-(1'-Fenilcicloexanocarbonil) amino-tetraidropiridin-2-ona

O cloridrato de (*S*)-3-amino-tetraidropiridin-2- 25 ona (2 mmoles) e o Na₂CO₃ (6 mmoles) em água (25 mL) foram adicionados a uma solução de cloreto de 1-fenilcicloexanocarbonila (2 mmoles) em diclorometano (25 mL) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 12 horas. A camada orgânica foi então separada e a fase aquosa

foi extraída com diclorometano adicional (2 × 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e reduzidas a vácuo. O resíduo foi purificado por cristalização partindo de hexanos para fornecer o lactam na forma de um sólido (327 mg, 54%); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3283, 3196 (NH), 1663, 1650 (CO), 1516 (NH); δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,43-7,35 (2H, m, Ph), 7,35-7,26 (2H, m, Ph), 7,24-7,17 (1H, m, Ph), 6,48-5,73 (2H, br m, NH), 4,09 (1H, dt, *J* 11, 5,5, CHNH), 3,30-3,17 (2H, m, CH₂NH), 2,52-2,37 (1H, m, lactam CH), 2,33-2,21 (2H, m, cicloexano CH), 2,05-1,76 (4H, m, anel de lactam CH e cicloexano CH), 1,65-1,48 (5H, m, cicloexano CH) e 1,43-1,27 (2H, m, anel de lactam CH e cicloexano CH); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 175,8, 171,8 (CO), 143,8 (*ipso*-Ph), 128,6 (orto- ou meta-Ph), 126,6 (para-Ph), 126,4 (orto- ou meta-Ph), 50,8 (NHCHCO), 50,5 (C quat), 41,4 (NCH₂), 34,8, 34,4, 26,7, 25,8, 23,0 (×2), 21,0 (CH₂); m/z (MH⁺ C₁₈H₂₅N₂O₂ requer 301,1916) 301,1905, (MNa⁺ C₁₈H₂₄N₂O₂Na requer 323,1735) 323,1725.

Estudo farmacológico dos produtos da invenção

20 Inibição da migração de leucócitos induzida por MCP-1

Princípio do ensaio

A atividade biológica dos compostos da presente invenção pode ser demonstrada utilizando qualquer um de uma faixa ampla de ensaios funcionais de migração de leucócitos *in vitro*, incluindo, mas não limitada à câmara de Boyden e ensaios de migração transpoço relacionados, ensaios de migração sob agarose e câmaras de visualização direta tal como a Câmara de Dunn.

Por exemplo, para demonstrar a inibição da migração de leucócitos em resposta às quimiocinas (mas não outros quimioatraentes) foi utilizado o sistema de ensaio transpoço de micro formato em 96 poços da Neuroprobe 5 (Gaithersburg, MD, USA). Em princípio, este ensaio consiste de duas câmaras separadas por uma membrana porosa. O quimioatraente é colocado no compartimento inferior e as células são colocadas no compartimento superior. Após a incubação durante um período a 37°C as células se movem em 10 direção ao quimioatraente e o número de células no compartimento inferior é proporcional à atividade do quimioatraente (em relação a uma série de controles).

Este ensaio pode ser utilizado com uma faixa de populações diferentes de leucócitos. Por exemplo, podem ser 15 utilizados leucócitos do sangue periférico humano recém-preparados. Alternativamente, podem ser preparados subgrupos de leucócitos, incluindo células polimorfo-nucleares ou linfócitos ou monócitos utilizando métodos bem conhecidos pelos peritos na arte tal como a centrifugação 20 em gradiente de densidade ou separações com esferas magnéticas. Alternativamente, podem ser utilizadas linhagens de células imortais que foram extensivamente validadas como modelos de leucócitos do sangue periférico humano, incluindo, mas não limitadas às células THP-1 como 25 um modelo de monócitos ou às células de Jurkat como um modelo de células T naïve.

Embora uma faixa de condições para o ensaio seja aceitável para demonstrar a inibição da migração de

leucócitos induzida por quimiocina, é fornecido aqui um exemplo específico.

Materiais

Os sistemas de migração transpoço são produzidos

5 pela Neuroprobe, Gaithersburg, MD, USA.

As placas utilizadas são placas ChemoTx (Neuroprobe 101-8) e placas transparentes de 30 µL (Neuroprobe MP30).

A Solução de Sais Equilibrados de Geys é obtida
10 na Sigma (Sigma G-9779).

A BSA isenta de ácidos graxos é obtida na (Sigma A-8806).

MTT, isto é, brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio, é obtido na Sigma (Sigma M-
15 5655).

RPMI-1640 com vermelho de fenol é obtido na Sigma (Sigma R-8755).

A linhagem de células THP-1 (European Cell culture Collection) foi utilizada como a população de
20 células de leucócitos.

Protocolo de teste

O procedimento a seguir é utilizado para testar os compostos da invenção em relação à migração de leucócitos induzida por MCP-1:

25 Em primeiro lugar, é preparada a suspensão de células que será colocada no compartimento superior. As células THP-1 são peletizadas por centrifugação (770 x g; 4 min) e lavadas com a Solução de Sais Equilibrados de Geys com 1 mg/mL de BSA (GBSS + BSA). Esta lavagem é então

repetida e as células são novamente peletizadas antes de serem ressuspensas em um pequeno volume de GBSS + BSA para contagem, por exemplo, utilizando um hemocitômetro padronizado.

5 O volume de GBSS + BSA é então ajustado dependendo do número de células presentes de forma que as células estejam a uma densidade final de $4,45 \times 10^6$ células por mL de GBSS + BSA. Isto garante que haja 100.000 células THP-1 em cada 25 μL da solução que será colocada na câmara 10 superior da placa.

Para testar um único composto em relação a sua capacidade de inibir a migração induzida por MCP-1, é necessário preparar dois lotes de células. A suspensão de células THP-1 a $4,45 \times 10^6$ células/mL é dividida em dois 15 recipientes. A um recipiente o inibidor sob teste é adicionado a uma concentração final apropriada, em um veículo apropriado (por exemplo, a 1 μM em não mais que 1% de DMSO). Ao segundo recipiente um volume igual de GBSS + BSA mais veículo quando apropriado (por exemplo, não mais 20 que 1% de DMSO) é adicionado para atuar como um controle.

Depois, é preparada a solução de quimioatraente que será colocada no compartimento inferior. MCP-1 é diluído em GBSS + BSA para fornecer uma concentração final de 25 ng/mL. Este é dividido em dois recipientes, como para 25 a suspensão de células. A um recipiente, o composto de teste é adicionado à mesma concentração final que foi adicionada à suspensão de células, enquanto que ao outro recipiente é adicionado um volume igual de GBSS + BSA mais

veículo quando apropriado (por exemplo, não mais que 1% de DMSO).

Observar que o volume de líquido que necessita ser adicionado para fazer a adição do composto de teste 5 precisa ser levado em consideração, quando se estabelece a concentração final de MCP-1 na solução para o compartimento inferior e a concentração final de células no compartimento superior.

Uma vez que as soluções de quimioatraentes para 10 os poços inferiores e as soluções de células para as câmaras superiores foram preparadas, a câmara de migração deve ser montada. Colocar 29 µL da solução do quimioatraente apropriado no poço inferior da câmara. Os ensaios devem ser realizados com determinações pelo menos 15 em triplicatas de cada condição. Uma vez que todas as câmaras inferiores foram preenchidas, aplicar a membrana porosa na câmara de acordo com as instruções do fabricante. Finalmente, aplicar 25 µL da solução de células apropriada em cada câmara superior. Uma tampa de plástico é colocada 20 sobre o aparato inteiro para prevenir a evaporação.

A câmara montada é incubada a 37 °C, 5% de CO₂, durante 2 horas. Uma suspensão de células em GBSS + BSA também é incubada sob condições idênticas em um tubo: estas células serão utilizadas para construir uma curva padrão 25 para a determinação do número de células que migrou para a câmara inferior sob cada condição.

No final da incubação, a suspensão líquida de células é delicadamente removida da câmara superior e 20 µL de EDTA a 20 mM gelado em PBS são adicionados na câmara

superior e o aparato é incubado a 4°C durante 15 min. Este procedimento faz com que quaisquer células que se aderiram à porção inferior da membrana caiam para dentro da câmara inferior.

5 Após essa incubação, o filtro sofre um fluxo cuidadoso com GBSS + BSA para retirar por lavagem o EDTA e então o filtro é removido.

O número de células que migrou para dentro da câmara inferior sob cada condição pode ser então 10 determinado através de um número de métodos, incluindo a contagem direta, a marcação com marcadores fluorescentes ou radioativos e através do uso de um corante vital. Tipicamente, foi utilizado o corante vital MTT. 3 µL da solução estoque de MTT são adicionados em cada poço e então 15 a placa é incubada a 37 °C durante 1-2 horas durante cujo período de tempo as enzimas desidrogenases dentro das células convertem o MTT solúvel em um produto de formazan azul insolúvel que pode ser quantificado espectrofotometricamente.

20 Em paralelo, é ajustada uma curva padrão de 8 pontos. Partindo com o número de células adicionadas a cada câmara superior (100.000) e diminuindo em diluições em série de 2 vezes em GBSS + BSA, as células são adicionadas 25 a uma placa em 25 µL, com 3 µL de solução estoque de MTT adicionados. A placa da curva padrão é incubada junto com a placa de migração.

No final desta incubação, o líquido é cuidadosamente removido das câmaras inferiores, tomando cuidado para não perturbar o produto de formazan preci-

pitado. Após permitir que o ar seque sucintamente, 20 µL de DMSO são adicionados a cada câmara inferior para solubilizar o corante azul e a absorbância a 595 nm é determinada utilizando uma leitora de placas de 96 poços. A 5 absorbância de cada poço é então interpolada à curva padrão para estimar o número de células em cada câmara inferior.

A migração estimulada por MCP-1 é determinada pela subtração do número médio de células que atingiu o compartimento inferior nos poços onde nenhum MCP-1 foi 10 adicionado do número médio de células que atingiu o compartimento inferior em que o MCP-1 estava presente a 25 ng/mL.

O impacto da substância de teste é calculado através da comparação da migração induzida por MCP-1 que 15 ocorreu na presença ou na ausência de várias concentrações da substância de teste. Tipicamente, a inibição da migração é expressa na forma de uma porcentagem da migração total induzida por MCP-1 que foi bloqueada pela presença do composto. Para a maior parte dos compostos, é construído um 20 gráfico de resposta à dose através da determinação da inibição da migração induzida por MCP-1 que ocorre a uma faixa de concentrações diferentes do composto (variando tipicamente de 1 nM até 1 µM ou mais no caso de compostos fracamente ativos). A atividade inibidora de cada composto 25 é então expressa na forma da concentração de composto necessária para reduzir a migração induzida por MCP-1 em 50% (a concentração de ED₅₀).

Resultados

Os compostos dos exemplos 1 até 7 foram testados e foi mostrado que possuíam uma ED₅₀ de 100 nM ou inferior neste teste.

5 Seletividade dos enanciômeros

Os enanciômeros (S) e (R) de dois membros diferentes da série de aminocaprolactam podem ser sintetizados para determinar se a atividade biológica exibia seletividade dos enanciômeros.

10 As curvas de resposta à dose para cada um dos compostos como inibidores da migração de células THP-1 induzida por MCP-1 podem ser determinadas utilizando o ensaio de migração transpoço.

Para a aplicação dos compostos da presente
15 invenção como agentes antiinflamatórios *in vivo* é preferível utilizar o enanciômero (S) puro do composto, ao invés da mistura racêmica dos dois enanciômeros ou do enanciômero (R) puro.

Listagem de Seqüências

<110> Cambridge University Technical Services Limited
Grainer, David J =
Fox, David J =

<120> USO DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA GERAL (I) OU DE SEU SAL ACEITÁVEL DO PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ACEITÁVEL DO PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO; COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS DOS COMPOSTOS DA FÓRMULA GERAL (I) OU (I') OU DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS; USO; E PROCESSO DE TRATAMENTO, MELHORA OU PROFILAXIA DOS SINTOMAS DE UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA"

<130> JMD/CSW/48552.W001

<150> GB0512238.7

<151> 15/06/2005

<160> 1

<170> PatenIn versão 3.2

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo da proteína humana

<300>

<301> Reckless e outros

<302> Identificação de seqüências oligopeptídicas que inibem a migração induzida por uma vasta gama de quemocinas

<303> Biochemical Journal

<304> 340

<306> 803-811

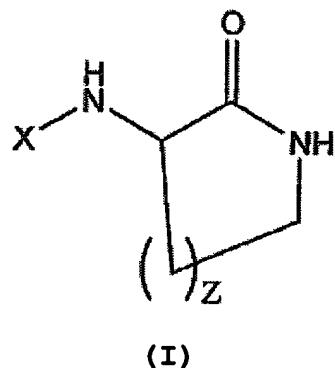
<307> 1999

<400> 1

Cys Gln Ile Trp Lys Gln Lys Pro Asp Leu Cys
1 5 10

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da fórmula geral (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a preparação de um medicamento pretendido para tratar um
5 distúrbio inflamatório:



caracterizado pelo fato de que:

z é 1, 2 ou 4;

X é $-CO-Y_k-(R^1)_n$ ou $SO_2-Y_k-(R^1)_n$;

k é 0 ou 1;

10 Y é um grupo cicloalquila ou policicloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclooctila, cicloexila, ciclopropila);

ou é um grupo cicloalquenila ou policicloalquenila;

15 cada R^1 é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um radical alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos
20 de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18 átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

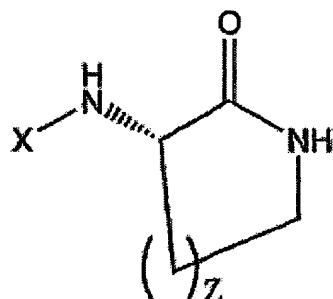
ou cada R¹ é independentemente selecionado de um radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila, amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m
5 é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y (de forma que n=1 se k=0, de forma que o grupo R¹ esteja ligado diretamente ao grupo carbonila ou sulfonila);

contanto que simultaneamente X não possa ser um
10 grupo undec-10-en-1-oíla e z seja igual a 1 ou 2; ou

alternativamente R¹ é selecionado de um radical peptídico que possui de 1 até 4 grupamentos peptídicos ligados juntos por ligações peptídicas.

2. Uso de um composto da formula (I') ou um sal
15 farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a preparação de um medicamento pretendido para tratar um distúrbio inflamatório:

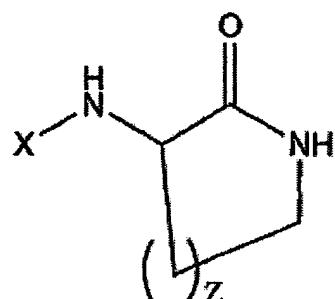


(I')

caracterizado pelo fato de que X e z possuem os mesmos significados como anteriormente.

20 3. Composição farmacêutica que comprehende, como o ingrediente ativo, um composto da fórmula (I) ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente e/ou carreador farmaceuticamente aceitável:



(I)

caracterizado pelo fato de que:

z é 1, 2 ou 4;

5 X é $-\text{CO}-\text{Y}_k-(\text{R}^1)_n$ ou $\text{SO}_2-\text{Y}_k-(\text{R}^1)_n$;

k é 0 ou 1;

Y é um grupo cicloalquila ou policiloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclooctila, cicloexila, ciclopropila);

10 ou é um grupo cicloalquenila ou policicloalquenila;

cada R^1 é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um radical alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18 átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

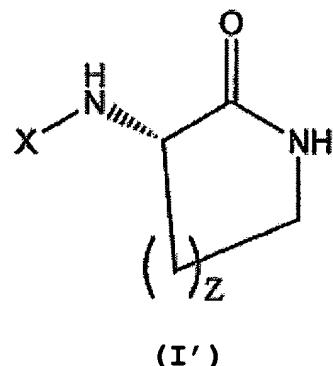
20 ou cada R^1 é independentemente selecionado de um radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila, amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y (de forma que n=1 se k=0, de forma que o grupo R¹ esteja ligado diretamente ao grupo carbonila ou 5 sulfonila);

contanto que simultaneamente X não possa ser um grupo undec-10-en-1-oíla e z seja igual a 1 ou 2; ou

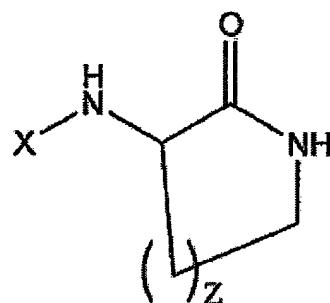
alternativamente R¹ é selecionado de um radical peptídico que possui de 1 até 4 grupamentos peptídicos 10 ligados juntos por ligações peptídicas.

4. Composição farmaceuticamente aceitável que compreende um ingrediente ativo, um composto da fórmula (I') ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente e/ou carreador farmaceuticamente 15 aceitável:



caracterizado pelo fato de que X e z possuem os mesmos significados como anteriormente.

5. Composto da fórmula geral (I):



(I)

caracterizado pelo fato de que:

z é 1, 2 ou 4;

X é $-CO-Y_k-(R^1)_n$ ou $SO_2-Y_k-(R^1)_n$;

k é 0 ou 1;

5 Y é um grupo cicloalquila ou policiloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclooctila, cicloexila, ciclopropila);

ou é um grupo cicloalquenila ou policicloalquenila;

10 cada R^1 é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um radical alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos 15 de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18 átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

ou cada R^1 é independentemente selecionado de um radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila, 20 amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

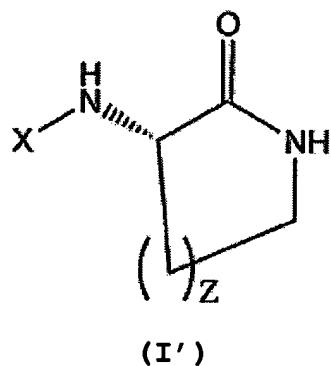
n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m é o número máximo de substituições que podem ser permitidas

no grupo ciclo-Y (de forma que n=1 se k=0, de forma que o grupo R¹ esteja ligado diretamente ao grupo carbonila ou sulfonila);

contanto que simultaneamente X não possa ser um
5 grupo undec-10-en-1-oíla e z seja igual a 1 ou 2; ou

alternativamente R¹ é selecionado de um radical peptídico que possui de 1 até 4 grupamentos peptídicos ligados juntos por ligações peptídicas.

6. Composto da fórmula geral (I'):



10 **caracterizado** pelo fato de que X e z possuem os mesmos significados como anteriormente.

7. Compostos, composições e usos dos compostos da fórmula geral (I) ou (I') ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com as
15 reivindicações 1-6, **caracterizado** pelo fato de que o anel ou os anéis de Y comprimem os ângulos de ligação no carbono alfa para ser essencialmente tetraédrico (isto é, ligações híbridas sp³).

8. Compostos, composições e usos dos compostos
, 20 da fórmula geral (I) ou (I') ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com as

reivindicações 1-7, **caracterizado** pelo fato de que z=1 ou 2.

9. Compostos, composições e usos dos compostos da fórmula geral (I) ou (I') ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com as reivindicações 1-7, **caracterizado** pelo fato de que z=2.

10. Compostos, composições e usos dos compostos da fórmula geral (I) ou (I') ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com as reivindicações 1-7, **caracterizado** pelo fato de que z=2 e o anel ou os anéis de Y comprimem os ângulos de ligação no carbono alfa para ser essencialmente tetraédrico (isto é, ligações híbridas sp³).

11. Compostos, composições e usos dos compostos da fórmula geral (I) ou (I') ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com as reivindicações 1-7, **caracterizado** pelo fato de que X é -CO-Y_k-(R¹)_n

k é 0 ou 1;

20 Y é um grupo cicloalquila ou policicloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclooctila, cicloexila, ciclopropila);

ou é um grupo cicloalquenila ou policicloalquenila;

25 cada R¹ é independentemente selecionado de hidrogênio ou um radical alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos

de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18 átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

ou cada R¹ é independentemente selecionado de um 5 radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila, amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y (de forma que n=1 se k=0, de forma que o 10 grupo R¹ esteja ligado diretamente ao grupo carbonila);

contanto que simultaneamente X não possa ser um grupo undec-10-en-1-oíla e z seja igual a 1 ou 2.

12. Compostos, composições e usos dos compostos da fórmula geral (I) ou (I') ou de seus sais 15 farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com as reivindicações 1-7, **caracterizado** pelo fato de que X é -CO-Y--(R¹)_n

Y é um grupo cicloalquila ou policiloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclooctila, 20 cicloexila, ciclopropila);

ou é um grupo cicloalquenila ou policicloalquenila;

cada R¹ é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um radical alquila, haloalquila, alcóxi, 25 haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18

átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

ou cada R¹ é independentemente selecionado de um radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila,
5 amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y;

13. Compostos, composições e usos dos compostos
10 da fórmula geral (I) ou (I') ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com as reivindicações 1-7, **caracterizado** pelo fato de que z=2 e X é -CO-Y-(R¹)_n

Y é um grupo cicloalquila ou policícloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclooctila, cicloexila, ciclopropila);

ou é um grupo cicloalquenila ou policícloalquenila;

cada R¹ é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um radical alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18 átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

ou cada R¹ é independentemente selecionado de um radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila, amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y;

14. Uso, de acordo com a reivindicação 1, ou uma
 5 composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3,
 ou um composto, de acordo com a reivindicação 5,
caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do
 grupo que consiste de:

- (S)-3-(1'-Adamantanocarbonilamino)-tetraidropiperidin-2-ona;
 - (S)-3-(1'-Adamantanocarbonilamino)-pirrolidin-2-ona;
 - (S)-3-(2',2'-Dimetildodecanoilamino)-tetraidropiridin-2-ona;
 - (S)-3-(2',2'-Dimetildodecanoilamino)-pirrolidin-2-ona;
 - (S)-3-(1'-metilcicloexanocarbonilamino)-tetraidropiridin-2-ona;
 - (S)-3-(1'-metilcicloexanocarbonilamino)-pirrolidin-2-ona;
 - (S)-3-(1'-fenilcicloexanocarbonilamino)-tetraidropiridin-2-ona;
- e análogos de sulfonila dos mesmos;
 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

25 15. Uso, de um composto da fórmula **(I)** ou **(I')**,
 de acordo com uma das reivindicações 1, 2 e 14,
caracterizado pelo fato de que o distúrbio inflamatório é
 selecionado do grupo que consiste de doenças autoimunes,
 distúrbios vasculares, infecção ou replicação viral, asma,

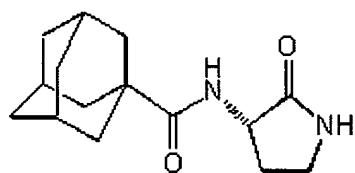
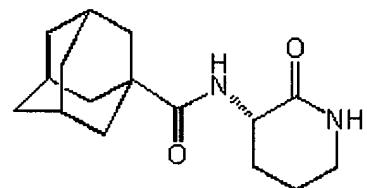
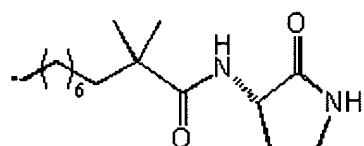
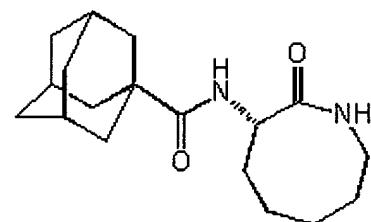
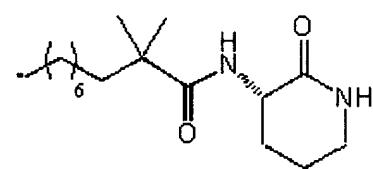
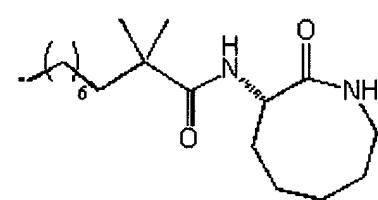
osteoporose (densidade mineral óssea baixa), crescimento de tumor, artrite reumatóide, rejeição a transplante de órgãos e/ou enxerto ou função de órgão demorada, um distúrbio caracterizado por um nível elevado de TNF- α , psoriase, feridas na pele, distúrbios causados por parasitas intracelulares, alergias, doença de Alzheimer, resposta de novo sinal induzida por antígeno, supressão da resposta imunológica, esclerose múltipla, ALS, fibrose e formação de adesões.

10 16. Processo de tratamento, melhora ou profilaxia dos sintomas de uma doença inflamatória (incluindo uma reação inflamatória adversa a qualquer agente), **caracterizado** pelo fato de ser através da administração a um paciente de uma quantidade 15 antiinflamatória de um composto, composição ou medicamento como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 até 14.

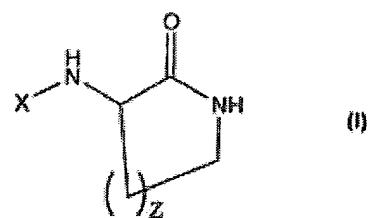
17. Compostos, composições e usos dos compostos da fórmula geral **(I)** ou **(I')** ou de seus sais 20 farmaceuticamente aceitáveis ou um processo de tratamento, de acordo com as reivindicações 1-16, **caracterizado** pelo fato de que o substituinte R¹ não é um grupo alquila de cadeia reta.

18. Compostos, composições e usos dos compostos 25 da fórmula geral **(I)** ou **(I')** ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou um processo de tratamento, de acordo com as reivindicações 1-16, **caracterizado** pelo fato de que o substituinte R¹ é um grupo alquila de cadeia ramificada.

19. Compostos, composições e usos dos compostos
da fórmula geral **(I)** ou **(I')** ou de seus sais
farmaceuticamente aceitáveis ou um processo de tratamento,
de acordo com as reivindicações 1-16, **caracterizado** pelo
5 fato de que o substituinte R¹ não é um grupo alquila.

Figura 1X = adamantano-1'-carbonila**z=1**X = 2',2'-dimetildodecanoila**z=2****z=4**

P10611840-2



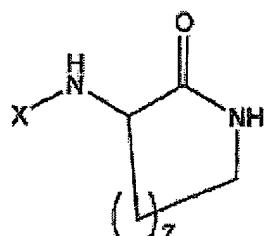
(I)

RESUMO

USOS DE COMPOSTOS DA FÓRMULA GERAL (I) OU DE SEU SAL ACEITÁVEL DO PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO; COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS; COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS DOS COMPOSTOS DA FÓRMULA GERAL (I) OU (I') OU DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS; E PROCESSO DE TRATAMENTO, MELHORA OU PROFILAXIA DOS SINTOMAS DE UMA DOENÇA

INFLAMATÓRIA

Trata-se de invenção para fornecer compostos, 10 composições farmacêuticas e usos dos compostos da fórmula geral (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, para a preparação de um medicamento pretendido para tratar um distúrbio inflamatório:



(I)

em que

15 z é 1, 2 ou 4;

X é $-CO-Y_k-(R^1)_n$ ou $SO_2-Y_k-(R^1)_n$;

k é 0 ou 1;

Y é um grupo cicloalquila ou policícloalquila (tal como um grupo adamantila, adamantanometila, biciclooctila, 20 cicloexila, ciclopropila);

ou é um grupo cicloalquenila ou policícloalquenila;

cada R^1 é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um radical alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, alquinila ou alquilamino de 1 até 20 átomos de carbono (por exemplo, de 5 até 20 átomos de carbono, de 8 até 20 átomos de carbono, de 9 até 20 átomos de carbono, de 10 até 18 átomos de carbono, de 12 até 18 átomos de carbono, de 13 até 18 átomos de carbono, de 14 até 18 átomos de carbono, de 13 até 17 átomos de carbono);

ou cada R^1 é independentemente selecionado de um radical fluoro, cloro, bromo, iodo, hidróxi, oxialquila, amino, aminoalquila ou aminodialquila; e

n é qualquer número inteiro de 1 até m, em que m é o número máximo de substituições que podem ser permitidas no grupo ciclo-Y (de forma que n=1 se k=0, de forma que o grupo R^1 esteja diretamente ligado ao grupo carbonila ou sulfonila);

contanto que simultaneamente X não possa ser um grupo undec-10-en-1-oíla e z seja igual a 1 ou 2; ou

alternativamente R^1 é selecionado de um radical peptídico que possui de 1 até 4 grupamentos peptídicos ligados juntos por ligações peptídicas.