

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

(21) PI 0808962-0 A2



* B R P I 0 8 0 8 9 6 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 14/03/2008
(43) Data da Publicação: 26/08/2014
(RPI 2277)

(51) Int.Cl.:
C07C 251/60

(54) Título: AGENTE PARA DROGAS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2007 IN 494/MUM/2007,
12/03/2008 IN 510/MUM/2008, 12/03/2008 IN 510/MUM/2008,
15/03/2007 IN 494/MUM/2007

(73) Titular(es): Sun Pharma Advanced Research Company LTD.

(72) Inventor(es): Biswajit Samanta, Jay Prakashchandra
Adhyapak, Jignesh Jivani, Rajamannar Thennati, Ranjan Kumar Pal,
Savajibhai Anil Kumbhani, Srinivasu Kilaru

(74) Procurador(es): Security, Do Nascimento Souza &
Associados Propriedade Intelectual Ltda.

(86) Pedido Internacional: PCT IN2008000147 de 14/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/111096de
18/09/2008

“NOVAS PRÓ-DROGAS”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novas pró-drogas de drogas, a sua preparação e aos usos das 5 mesmas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Muitas das drogas biologicamente potentes e farmacologicamente ativas não são aprovadas na fase de desenvolvimento devido à falta de aspectos 10 estruturais necessários para atravessar barreiras biológicas. Em outros casos a molécula da droga pode ser instável nas condições do pH fisiológico nos sistemas biológicos. Por conseguinte, aumentar 15 a biodisponibilidade é um critério importante para um potencial candidato com obstáculos no processo de absorção. Consequentemente, os solutos devem possuir as características físico-químicas ideais 20 por exemplo tamanho, carga, lipofilicidade, conformação, ligação de hidrogênio etc.

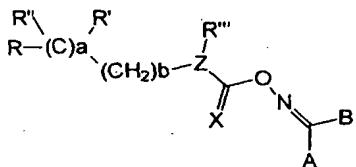
Nos últimos anos vem ocorrendo uma crescente 25 tendência à introdução de novas drogas como pró-drogas. Pró-drogas são derivados químicos de um composto biologicamente ativo que, quando administrado, libera o composto biologicamente ativo in vivo. A preparação de pró-droga de uma droga permite a modificação das propriedades 30 físico-químicas da droga que tem o efeito de alterar a farmacocinética da droga por exemplo uma pró-droga pode modificar o transporte, a distribuição, o metabolismo ou a solubilidade da droga nos líquidos biológicos.

Nesta invenção, apresentamos uma nova estratégia de pró-drogas para incorporar 35 funcionalidades para obter os aspectos estruturais que modificariam os aspectos topológicos como

características de tamanho, carga, conformação e ligação de hidrogênio em uma molécula medicamentosa.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

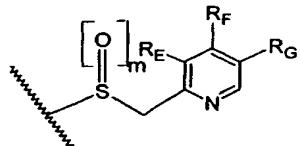
5 A presente invenção refere-se a novas pró-drogas derivadas de compostos de fórmula I ou sais dos mesmos,



Formula-I

onde os grupos R, R', R'' e R''' são independentemente selecionados de hidrogênio, um 10 alquil, alquilaril, aralquil ou aril linear, ramificado ou cíclico ou um anel heterocíclico; onde o grupo alquil é saturado ou insaturado, e é não-substituído ou substituído com 1 a 5 grupos selecionados de hidróxi, ciano, oxo, ácido 15 carboxílico e seus derivados; onde o anel aril e o anel heterocíclico são não-substituídos ou substituídos com 1 a 5 grupos selecionados de alquil, alcóxi, halo, perhaloalquil, perhaloalcóxi, haloalcóxi, hidróxi, oxo, ciano, carbóxi, acil, - 20 NR_PR_Q, onde R_P e R_Q são independentemente selecionados de hidrogênio, um anel alquil, arilalquil, alquilaril, cíclico ou heterocíclico, - CONR_MR_N, onde R_M e R_N são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, aril, onde o 25 grupo aril é não-substituído ou substituído com grupos alquil; ou quaisquer dois de R, R', R'' ou R''' são unidos para formar uma porção cíclica que é não-substituída ou substituída com alquil,

perhaloalquil, alcóxi, halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, carbóxi, alcoxicarbonil, alcanoil ou um grupo L, onde L é um composto de fórmula P



Formula-P

5 onde m é 0 ou 1 ; RE, RF e RG são selecionados de um dos seguintes grupos:

i) Rp representa um grupo C₁ a C₃ alcóxi, um dos grupos RE e RG representa um grupo C₁ a C₃ alcóxi e o outro representa um átomo de hidrogênio e um radical C₁ a C₃ alquil ou ii) RE e RG representa hidrogênio ou metil; RF representa um grupo da fórmula - OCH₂R_I, onde R_I representa um radical alquil fluorado ou iii) RE e RG independentemente representam hidrogênio, metil, metóxi, etóxi, 15 metoxietóxi ou etoxietóxi; e Rp é selecionado de metóxi, etóxi, metoxietóxi ou etoxietóxi ou iv) RG é hidrogênio, RE representa metil, e RF representa metóxi substituído com -O- n-propil;

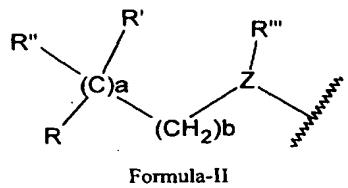
Z é um átomo selecionado de N, O ou S;

20 X é um átomo selecionado de O ou S;

A é selecionado de hidrogênio, Um anel C₁ a C₁₀ alquil, aril ou heterocíclico linear, ramificado ou cíclico, onde o grupo alquil é completamente saturado ou contém insaturação e é não-substituído 25 ou substituído, onde as substituições são selecionadas de hidróxi, halogênio, ciano, carbóxi, acil e derivados do mesmo, onde o aril e o anel heterocíclico é não-substituído ou substituído com 1 a 5 grupos selecionados de grupos alquil, alcóxi, 30 halo, perhaloalquil, perhaloalcóxi, haloalcóxi,

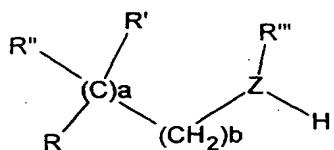
hidróxi, ciano, amino, monoalquilamino ou dialquilamino;

B é selecionado de hidrogênio, ciano, C₁ a C₁₀ alquil, um grupo da fórmula -COOR_a, onde R_a é 5 selecionado de hidrogênio, C₁₋₁₀ alquil, uma porção aril ou heteroaril; ou um grupo da fórmula -CONR_xR_y onde R_x e R_y são independentemente selecionados de hidrogênio, C₁ a C₇ alquil ou aril linear, ramificado ou cíclico ou um anel heterocíclico, 10 onde o grupo alquil é completamente saturado ou contém insaturação e é não-substituído ou substituído, onde as substituições são selecionadas de hidróxi, halogênio, ciano, carbóxi, acil; ou B é um grupo de fórmula II



Formula-II

15 onde R, R', R'', R''', Z têm os significados definidos acima; a é um inteiro selecionado de 0 ou 1 b é um inteiro selecionado de 0 ou 1 com a condição de que, i) quando a for 0, b é 0; R' & R'' estão ausentes e R está diretamente ligado a Z; ii) quando Z for um átomo selecionado de O ou S; R''' está ausente; iii) o composto de fórmula I é convertido em um composto de fórmula III,

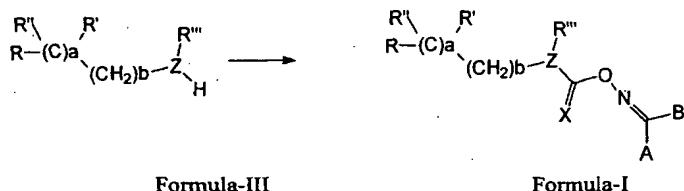


Formula-III

onde R, R', R'', R''', a, b e Z são como definidos acima, iv) o composto de fórmula III é uma molécula 25 biologicamente ativa ou um agente de diagnóstico.

A pró-droga derivada do composto de fórmula I

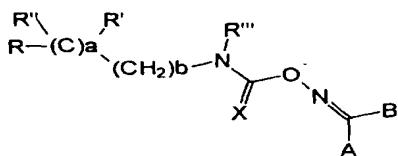
pode ser empregada para obter um composto de fórmula III in vivo.



O composto de fórmula III, do qual buscamos aperfeiçoar as propriedades, pode ser uma molécula biologicamente ativa ou um agente de diagnóstico que são doravante coletivamente denominados molécula medicamentosa. Os compostos de fórmula I da presente invenção incorporam portanto alterações em aspectos estruturas de uma molécula medicamentosa com um ou mais aspectos/funcionalidades como, por exemplo, um grupo amino que pode ser um grupo amino alifático ou um grupo amino cílico, um grupo ácido, um grupo alcoólico, um grupo fenólico, um grupo tio, fosfonatos ou uma combinação dos mesmos. A molécula medicamentosa pode possuir grupos químicos adequados para possibilitar a preparação das novas pró-drogas de fórmula I por exemplo, uma molécula medicamentosa adequada pode ser um aminoácido, ou uma droga com um grupo amino, um grupo fenólico ou um grupo hidroxil, uma proteína ou um peptídio, um azol como imidazol, pirazol, benzimidazol etc. A molécula medicamentosa de fórmula III da classe química mencionada acima pode pertencer a qualquer uma das diversas classes terapêuticas, relevantes nesta invenção, por exemplo a molécula medicamentosa pode a molécula que age no sistema nervoso central por exemplo um estimulante do SNC como fentermina, metilfenidato ou uma droga anticonvulsivante como gabapentina, pregabalina, um

agente antispasmódico como baclofen, antidepressivos como sertralina, antipsicóticos como ziprasidona ou a droga pode ser um anticoagulante como ácido tranexâmico, um agente 5 antineoplásico, uma droga que age no sistema cardiovascular por exemplo um inibidor de ACE ou um beta agonista ou antagonistas, um antibiótico como β -lactamas, macrolídeos, quinolonas, aminoglicosídeos, um derivado de morfina ou codeína 10 usado para o alívio da dor ou uma droga anti-inflamatória, drogas antiulcerativas como inibidores da bomba de prótons etc. Outros compostos medicamentosos de fórmula I também podem ser úteis no aperfeiçoamento da solubilidade de uma 15 droga pouco solúvel como raloxifeno, sertralina, ziprasidona etc. Deve ficar entendido que os exemplos das moléculas medicamentosas, mencionados acima, são ilustrativos e não limitam o escopo da invenção.

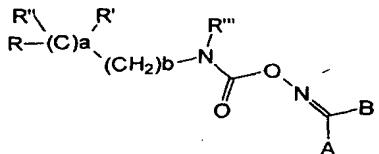
20 Em uma das modalidades da presente invenção, o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula IV,



Formula-IV

onde, pelo menos um dos grupos R, R' ou R'' contém uma porção carboxílica e os outros grupos R, R' ou 25 R'' têm o significado definido para a fórmula I acima, i.e., o composto de fórmula IV é pró-droga de um aminoácido.

Em uma outra modalidade da invenção, o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula 30 V,

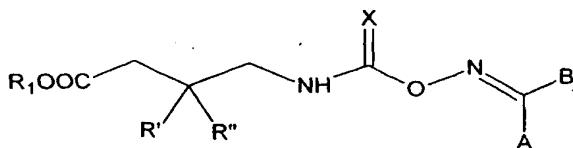


Formula-V

onde, pelo menos um dos grupos a saber R, R' ou R'' contém uma porção carboxílica.

Os compostos de fórmula V, com características de carga de mascaramento de oximinocarbamato e com os aspectos de tamanho e ligação de hidrogênio apropriados apresentam aperfeiçoamento no perfil farmacocinético da molécula medicamentosa parental através do aumento da biodisponibilidade ou do aumento da meia-vida, comparada à droga parental. As pró-drogas também podem ser úteis no aumento da solubilidade em água da droga, resolvendo assim os problemas associados com a formulação da droga em uma forma de dosagem adequada.

Em uma outra modalidade, o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula Ia



Formula-Ia

onde R' e R'' são interligados com o átomo de carbono ao qual estão presos para formar um anel cíclico de 4, 5 ou 6 membros, R₁ é selecionado átomo de hidrogênio ou um radical C₁ - C₈ alquil, X, A e B têm os significados definidos para os compostos de fórmula I acima. Os compostos de fórmula Ia são pró-drogas dos compostos descritos na Patente US N° 4024175 (doravante denominada '

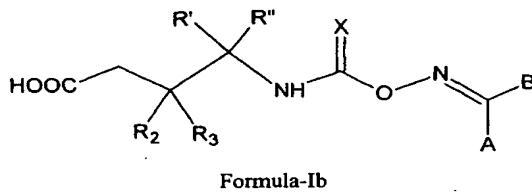
175), que está aqui incorporada a título de referência. Os compostos de fórmula Ia são úteis no tratamento de certos tipos de epilepsia, ataques de síncope, hipocinesia e traumatismos cranianos. Os 5 compostos de fórmula Ia também podem ser úteis no tratamento de dor neuropática diabética.

Um dos compostos preferidos da patente '175 é o ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, comumente conhecido como Gabapentina (NEURONTIN®, 10 Pfizer), que foi aprovado nos Estados Unidos para o controle de neuralgia pós-herpética e como uma terapia auxiliar no tratamento de convulsões parciais. O regime de dosagem atualmente aprovado da gabapentina requer tipicamente a administração 15 oral de 900 mg/dia a 4800 mg/dia em três doses fracionadas de 300-600 mg cada. Na faixa de dosagem aprovada de 900 mg/dia a 1800 mg/dia, a biodisponibilidade oral é de aproximadamente 60-27% respectivamente. Portanto a biodisponibilidade oral 20 da gabapentina é baixa e não é proporcional à dose. Portanto é necessário um perfil de produto aperfeiçoado que aumente a biodisponibilidade, eliminando assim as grandes doses da dose administrada e melhorando o perfil de efeitos 25 colaterais da gabapentina e de outros compostos apresentados na patente '175. As pró-drogas do tipo compostos de fórmula Ia da presente invenção possuem grupos que mascaram as características de carga do grupo amino de modo que uma grande 30 proporção da droga permanece desionizada no trato gastrointestinal onde ocorre a absorção máxima da droga. Além disso, a absorção da droga ocorre sem qualquer limitação da dose, aumentando assim a biodisponibilidade da droga parental.

35 Um outro problema significativo com muitos

análogos de GABA apresentados na patente '175 é a reação intramolecular do grupo gama amino com a funcionalidade carboxil para formar gama lactama. A formação de gama lactama apresenta sérias 5 dificuldades na formulação da gabapentina por causa de sua toxicidade (LD50, camundongo de >8000mg/kg para gabapentina, LD50, camundongo de 300mg/kg para a lactama correspondente). Portanto, a formação da impureza lactama durante a síntese de análogos de 10 GABA e/ou a formulação e/ou o armazenamento de análogos de GABA ou de composições de análogos de GABA deve ser minimizada por motivos de segurança. Além disso, as tentativas para impedir a formação 15 de lactama ainda não foram totalmente bem-sucedidas seja na síntese ou no armazenamento de análogos de GABA tais como gabapentina ou composições dos mesmos. As pró-drogas fórmula Ia da presente invenção apresentam compostos onde o grupo amino é substituído, e não está mais livre para sofrer 20 lactamização espontânea, reduzindo assim a possibilidade de formação da impureza lactama durante a formulação e o armazenamento.

Em ainda uma outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula I é representado 25 por um composto de fórmula Ib ou sais do mesmo



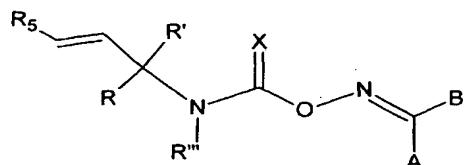
onde R' é hidrogênio, R₂ é um alquil de cadeia reta ou ramificada de 1 a 6 carbonos, fenil ou cicloalquil tendo de 3 a 6 átomos de carbono; R'' e R₃ são independentemente selecionados de hidrogênio 30 ou metil; X, A e B têm os significados definidos

para os compostos de fórmula I acima. Os compostos de fórmula Ib são pró-drogas de compostos apresentados na Patente US Nº 6197819, que está aqui incorporada a título de referência. Os 5 compostos de fórmula Ib são úteis na supressão de convulsões decorrentes de epilepsia, no tratamento de isquemia cerebral, mal de Parkinson, doença de Huntington e espasticidade e também possivelmente para efeitos antidepressivos, ansiolíticos, e 10 antipsicóticos. Um dos compostos preferidos da patente '819 é o ácido (S)-3- (aminometil)-5- metilhexanoico, que é comumente conhecido como Pregabalina. A Pregabalina (LYRICA®) foi aprovada nos Estados Unidos para o tratamento de dor 15 neuropática associada à neuropatia periférica diabética, controle da neuralgia pós-herpética e como uma terapia auxiliar no tratamento de convulsões parciais. A droga possui uma depuração sistêmica rápida e portanto requer dosagem 20 frequente para manter uma concentração terapêutica ou profilática na circulação sistêmica. Os métodos convencionais para dilatar a exposição sistêmica das drogas com depuração rápida envolve o uso de métodos de formulações ou dispositivos que oferecem 25 liberação lenta ou sistemática da droga no lúmen intestinal. Esses métodos são bastante conhecidos na literatura e normalmente requerem que a droga seja bem absorvida no intestino grosso, onde provavelmente tais formulações permanecem enquanto 30 a droga está sendo liberada. No entanto, muitos análogos de GABA como pregabalina, devido a sua estrutura de aminoácido, são ionizados no trato gastrointestinal e por conseguinte não são absorvidas por meio do intestino grosso. Ao

contrário, esses compostos são tipicamente absorvidos no intestino delgado por um mecanismo de transporte mediado por um carreador, o que é um processo saturável. Portanto a tecnologia de 5 liberação sistemática não poderia ser aplicada a muitos análogos de GABA como pregabalina. As pró- drogas do tipo compostos de fórmula Ib previnem a ionização do grupo amino da pregabalina e de outros 10 análogos de GABA apresentados na patente '819, assim a droga encontra-se disponível na forma desionizada, forma esta em que é absorvido pela intestino grosso.

Também, como os análogos de GABA apresentados na patente '175, os análogos de GABA apresentados 15 na patente '819 também são suscetíveis à lactamização espontânea, que ocorre devido à reação intramolecular do grupo amino livre com a funcionalidade carboxil. Os compostos de fórmula Ib da presente invenção previnem esta reação 20 intramolecular e portanto oferecem análogos de GABA estáveis.

Em ainda uma outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula Ic



Formula-Ic

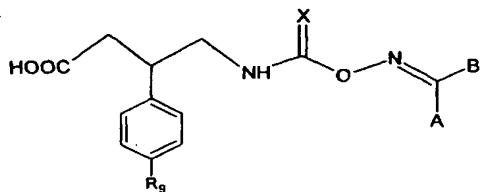
25 R' e R'' é hidrogênio;

R₅ é selecionado de hidrogênio ou um átomo de cloro; R é um grupo da fórmula -CH=CH-COR₆ ou -[CH(R₇)_{Jn}-COR₆], onde R₆ é selecionado de hidróxi, um grupo alcóxi de cadeia reta ou ramificada de 1 a 30 8 átomos de carbono, um grupo alquilamino inferior;

R₇ é selecionado de hidrogênio, C₁ a C₄ alquil, fenil e fenil substituído onde os substituintes no fenil são selecionados de halogênio, C₁ a C₄ alcóxi de 1 a 4 átomos de carbono, e C₁ a C₄ alquil; n é um 5 inteiro de 1 a 5; X, A e B têm os significados definidos para os compostos de fórmula I acima. Os compostos de fórmula Ic são pró-drogas dos compostos apresentados na Patente US N° 3960927, que está aqui incorporada a título de referência.

10 Os compostos de fórmula Ic são úteis como sedativos. Além disso, os compostos de fórmula Ic onde R é um grupo da fórmula - CH=CH-COR₆ ou - [CH(R₇)_n-COR₆], onde R₇ é hidrogênio e n é um inteiro de 1 a 5, inibe de forma irreversível a 15 ácido gama amino butírico transaminase e dessa forma aumenta significativamente o nível de GABA no cérebro. Portanto, esses compostos são úteis em mamíferos para o tratamento de doenças nas quais ocorre uma perturbação da interação excitação- 20 inibição como resultante de alterações no nível do GABA e do ácido glutâmico, tais como coreia de Huntington, parkinsonismo, esquizofrenia, epilepsia, depressão, hipercinesia e distúrbios maniacos-depressivos. Como os análogos de GABA 25 apresentados na patente '175 e '819 acima, o análogo de GABA apresentado na patente '927 possui um grupo amino livre que pode sofrer lactamização, produzindo impurezas do tipo lactama durante a preparação da droga principal, a formulação assim 30 como durante o armazenamento. Os compostos de fórmula Ic fornecem análogos de GABA estáveis.

Em ainda uma outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula I é representado por compostos de fórmula Id



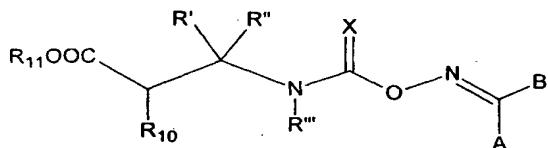
Formula-Id

onde R_9 é selecionado de cloro, bromo, iodo, $-CF_3$; X, A e B têm os significados definidos para os compostos de fórmula I acima. O composto de fórmula Id são pró-drogas de compostos apresentados na 5 Patente US N° 3471548 (doravante denominada '548), que está aqui incorporada a título de referência. Os compostos de fórmula Id possuem a propriedade de inibir a atividade dos neurônios envolvidos no controle motor. Os compostos são portanto úteis 10 para o alívio de sinais e sintomas de espasticidade resultantes de esclerose múltipla. Além disso os compostos de fórmula Id também podem ser úteis como um agente antitussígeno, como um agente para o tratamento de angina do peito, para o tratamento de 15 síndrome de abstinência de álcool e promoção de abstinência em alcoólatras, para o tratamento da doença de refluxo gastroesofágico, e no tratamento de êmese.

Um dos compostos preferidos da patente '548 é 20 um composto de fórmula Id, onde R_9 é cloro, um composto mais comumente conhecido como baclofen. Baclofen foi aprovado nos Estados Unidos e é comercializado sob o nome comercial, KEMSTRO®, pela Schwarz Pharma. As propriedades físico-químicas do 25 baclofen apresenta problemas na formulação e na absorção da droga. Sendo de natureza zwitteriônica, ele pode ter uma carga líquida negativa, uma carga líquida positiva ou uma carga neutra, dependendo do pH da solução. A absorção do baclofen é específica 30 no sítio, no sentido de que ele é absorvido

principalmente no intestino delgado superior, onde é transportado por um mecanismo mediado por um carreador de aminoácidos. A permeabilidade no intestino inferior é muito pobre. Além disso, 5 devido à estrutura do baclofen e de outros compostos da patente '548, a solubilidade em água é pobre, o que apresenta problemas para a formulação da dosagem. As pró-drogas de fórmula Ia possuem um grupo amino substituído, de modo que ele não é 10 ionizado no trato gastrointestinal e está presente na forma desionizada pronta para absorção da droga. Também, devido à presença de um grupo hidrofílico, a solubilidade em água das drogas é aumentada o que 15 é vantajoso para preparar formas de dosagens especialmente formas de dosagem em solução.

Em ainda uma outra modalidade o composto de fórmula I é representado por compostos de fórmula Ie

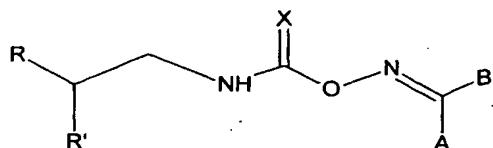


Formula-Ie

onde R' e R'' são conectados para formar, junto com 20 o átomo de N ao qual eles estão ligados um anel piperidil, R'' é H, R₁₀ é fenil opcionalmente substituído com C 1-4 alquil; Rn é C₁ a C₄ alquil; X, A e B têm os significados definidos para os compostos de fórmula I acima. Os compostos da 25 fórmula Ie são pró-drogas de compostos apresentados na Patente US N° 2507631, que está aqui incorporada a título de referência. Os compostos de fórmula Ie são estimulantes do SNC e são úteis no tratamento de distúrbios de hiperatividade por deficiência de 30 atenção (ADHD). Os compostos de fórmula Ie também

podem ser úteis no tratamento de declínio cognitivo em pacientes com AIDS ou condições associadas à AIDS.

5 Em uma outra modalidade os compostos de fórmula I são representados por compostos de fórmula If

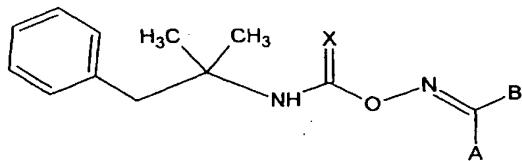


Formula-If

onde R e R' são interligados para formar um anel cíclico saturado de 6 membros que é substituído com -COOH; X , A e B têm os significados definidos para os compostos de fórmula I acima. Os compostos de fórmula If são pró-drogas do composto apresentados na Patente US N° 3950405 (doravante denominada '405), que está aqui incorporada a título de referência. Os compostos de fórmula If são úteis no tratamento de distúrbios nos quais a atividade de plasmina no sangue é muito alta, por exemplo os compostos podem ser úteis em pacientes com hemofilia para reduzir ou prevenir a hemorragia ou para reduzir a necessidade de terapia de reposição durante e depois da extração de dente. Um dos compostos preferidos da patente '405, o isômero trans do composto de fórmula IX, i.e., ácido trans-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico, comumente conhecido como ácido tranexâmico, foi aprovado nos Estados Unidos e é comercializado sob a marca CYKLOKAPRON® pela Pharmacia e Upjohn é usado em pacientes com hemofilia em curto período (2-8 dias) para reduzir prevenir a hemorragia e para reduzir a necessidade de terapia de reposição durante e depois da extração de dente. O ácido

tranexâmico apresenta pobre biodisponibilidade oral no sentido de que são absorvidos somente 35-40% da dose administrado por via oral. Consequentemente, é prescrita uma dosagem bastante alta da droga, 5 tipicamente cerca de 3 g a cerca de 6 g em 24 horas. Uma ingestão tão alta causa efeitos colaterais gastrointestinais nos pacientes, que podem ser devidos à irritação local causada devido à droga não absorvida. O aumento do grau de 10 absorção dessas drogas pode levar à administração de dosagens mais baixas e a um consequente aperfeiçoamento no perfil de efeitos colaterais da droga. As pró-drogas de fórmula I_f acima diminuem a basicidade do grupo amino livre devido à 15 substituição e por conseguinte aumentam a absorção da droga via o trato gastrointestinal aumentando assim a biodisponibilidade dessas drogas.

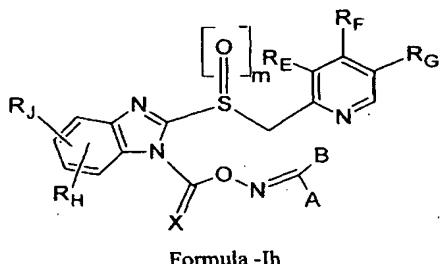
Em uma outra modalidade os compostos de fórmula I são representados por compostos de 20 fórmula I_g



Formula-Ig

onde os substituintes X, B e A têm os significados definidos acima. Os compostos de fórmula I_g são pró-drogas de compostos apresentados na Patente US N° 2408345, que está aqui incorporada a título de 25 referência. Os compostos de fórmula I_g são úteis como estimulantes do SNC e como supressores do apetite.

Em ainda uma outra modalidade da presente invenção, os compostos de fórmula I são 30 representados por compostos de fórmula I_h



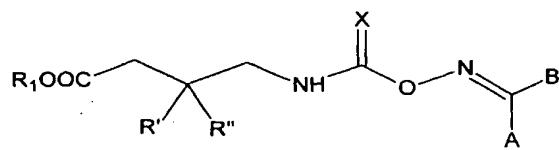
Formula -Ih

onde m é 0 ou 1 ; os grupos R_J , R_H , R_E , R_F e R_G são selecionados de um dos seguintes grupos: i) R_F representa um grupo C_1 a C_3 alcóxi, um dos grupos R_E e R_G representa um grupo C_1 a C_3 alcóxi e o outro representa um átomo de hidrogênio e um radical C_1 a C_3 alquil R_J está na posição 6 e representa hidrogênio, halo, trifluormetil, um radical C_1 a C_3 alquil ou um radical C_1 a C_3 alcóxi que é opcionalmente, predominantemente ou completamente substituído com átomos de flúor, R_H está na posição 5 e representa um radical C_1 a C_3 alcóxi que é opcionalmente, predominantemente ou completamente substituído com átomos de flúor ou a clorodifluormetil radical ; ii) R_E e R_G representam hidrogênio ou metil; R_F representa um grupo da fórmula $-OCH_2R_I$, onde R_I representa um radical alquil fluorado, R_J é hidrogênio, R_H é selecionado de hidrogênio, metóxi ou trifluormetil; iii) R_E e R_G independentemente representam hidrogênio, metil, metóxi, etóxi, metoxietóxi ou etoxietóxi; e R_F é selecionado de metóxi, etóxi, metoxietóxi ou etoxietóxi, ; R_J e R_H são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, halogênio,, carbometóxi, carboetóxi, alcóxi, e alcanoil; iv) R_G é hidrogênio, R_E representa metil, e R_F representa metóxi substituído com $-O-$ n-propil, R_J e R_H são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, um grupo C_1 a C_6

alquil, C₁ a C₆ alquil halogenado, C₁ a C₆ alcóxi, C₁ a C₆ alcoxicarbonil ou carboxil. Os compostos de fórmula I_h são pró-drogas dos compostos apresentados nas Patentes US Números 4758579, 5 4508905, 5045552 e na Patente Europeia Nº 174726. Os compostos descritos nas referências patentárias mencionadas acima podem ser generalizados como compostos contendo uma estrutura de núcleo de piridilsulfinilbenzimidazol. Esses compostos inibem 10 a (H⁺, K⁺)-ATPase gástrica e são comumente doravante denominados inibidores da bomba de prótons (PPI) ou "prazóis". Nas duas últimas décadas, a estabilidade dos PPIs têm sido alvo de preocupação de muitos 15 cientistas e já foram feitas várias tentativas para aumentar a estabilidade dos PPIs. Já foi demonstrado que os prazóis sofrem ativação ácida para gerar as espécies reativas que se ligam ao 20 sítio ativa da ATPase. Além disso, foi sugerido que embora a protonação da porção piridina (ou a pKa1 do nitrogênio da piridina) determine o acúmulo seletivo dos prazóis no sítio ativo, é a protonação da porção benzimidazol (ou a pKa2 do nitrogênio do 25 benzimidazol) que tem um papel decisivo na ativação desses compostos resultando nas espécies reativas e portanto determinando a estabilidade relativa desses PPIs (Shin J.M., Cho, Y. M. , Sachs G., Journal of American Chemical Society, 2004, 126, 7800-7811). Nos compostos de fórmula I_h, o 30 nitrogênio do benzimidazol, que é substituído, tem a capacidade reduzida para sofrer protonação e por conseguinte a degradação química nos fluidos gastrointestinais ou quando armazenado. Os compostos de fórmula I_h são úteis na inibição da secreção dos ácidos gástricos e portanto são úteis

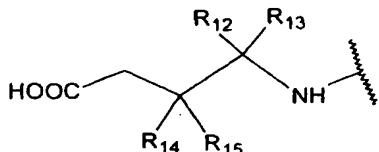
para prevenir a formação de úlcera. Esses compostos podem ser úteis em condições tais como úlceras duodenais, doença do refluxo gastroesofágico, esofagite erosiva, condições 5 hipersecretoras como síndrome de Zollinger-Ellison.

Em uma modalidade mais preferida, os compostos de fórmula I são representados por compostos de fórmula II



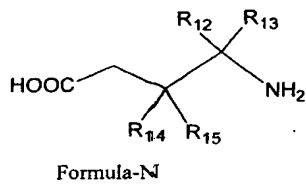
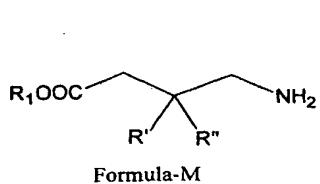
Formula-II

onde R' e R'' são interligados com o átomo de carbono ao qual estão presos para formar um anel cíclico saturado de 4, 5 ou 6 membros, R1 é selecionado de um átomo de hidrogênio ou um radical C₁-C₈ alquil; B é um grupo da fórmula VIII



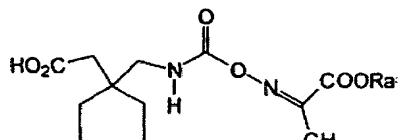
Formula-VIII

onde R₁₂ é hidrogênio, R₁₃ e R₁₅ são 15 independentemente selecionados de hidrogênio ou metil, R₁₄ é um alquil de cadeia reta ou ramificada de 1 a 6 carbonos, fenil ou cicloalquil tendo de 3 a 6 átomos de carbono; X e A têm os significados definidos para os compostos de fórmula Ib acima. Os 20 compostos de fórmula II são pró-drogas, que são convertidos in vivo, por hidrólise química ou enzimática em compostos de fórmula M e Fórmula N, que são os compostos apresentados nas patentes '175 e '819, que aqui incorporadas a título de 25 referência.



Os compostos de fórmula Ii são úteis no tratamento de certos tipos de epilepsia, ataques de síncope, hipocinesia e traumatismos cranianos. Os compostos de fórmula Ii também podem ser úteis no tratamento de dor neuropática diabética.

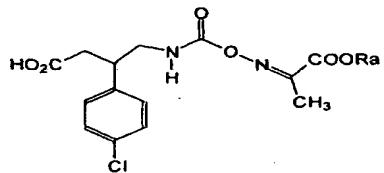
Em uma modalidade mais preferida, compostos de fórmula Ia é representado por a compostos de fórmula Ij



Formula-Ij

onde Ra tem o significado definido na fórmula Ia acima.

Em uma outra modalidade mais preferida, compostos de fórmula Id é representado por um composto de fórmula Ik



Formula-Ik

onde Ra tem o significado definido na fórmula Id acima.

A seguir encontram-se definições dos termos usados neste relatório.

Conforme usado neste relatório o termo 'alquil' refere-se a uma porção hidrocarboneto linear, ramificado ou cílico opcionalmente

contendo uma ou mais insaturações. O termo inclui em sua definição radicais tais como alquil linear substituído com cicloalquil ou vice versa. Conforme usado neste relatório, entende-se por alquil 5 incluindo saturações 'alquenil' e/ou 'alquinil'. Grupos alquil exemplificativos incluem metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, t- butil, n-pentil, 3-pentil, 2-octil entre outros. Grupos alquenil exemplificativos incluem etenil, propenil, 1-10 butenil, (Z)-2-butenil, (E)-3-metilbut-2-enil, (E)-2,4- pentadienil, (Z)-3-heptenil entre outros. Grupos alquinil exemplificativos incluem etinil, propinil, 1-butinil, 2-butinil, 4-metil-2-pentinil, 15 2,4-hexadiinil entre outros. O termo "alcóxi" conforme usado neste relatório refere-se a um grupo alquil, como definido neste relatório, preso à porção molecular parental através de um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de alcóxi incluem, porém sem limitação, metóxi, etóxi, 20 propóxi, isopropóxi, butóxi, tert-butóxi, pentilóxi, hexilóxi. Conforme usado neste relatório por 'aril' entende-se um sistema de anel aromático que pode ser monocíclico ou policíclico. O anel aril pode ser fundido com um anel cílico ou 25 heterocíclico. Exemplos de grupo aril incluem fenil, naftil, antracenil, fenantril etc.

Conforme usado neste relatório o termo "alquilaril" refere-se ao grupo $-R_s-R$,, onde R_s é um grupo aril como definido acima neste relatório 30 substituído com R_t , um grupo alquil definido acima. Conforme usado neste relatório o termo "aralquil" refere-se ao um grupo $-R_u-R_v$, onde R_u é um grupo alquil como definido acima neste relatório substituído com R_v , um grupo aril como definido 35 acima.

Conforme usado neste relatório 'heterociclico' ou 'anel heterocíclico' significa sistemas de anel monocíclicos ou policíclicos que, além de carbono, também contêm um ou mais heteroátomos, tais como, 5 por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre que pode ser insaturado ou totalmente ou parcialmente saturado. Esta definição inclui ainda sistemas de anel nos quais os anéis heterociclico são aromáticos, i.e., 'heteroaril', ou um radical 10 heterocíclico que é fundido com anéis benzeno.

Conforme usado neste relatório o termo "porção cíclica" refere-se ao radical hidrocarboneto alifático monocíclico ou bicíclico contendo 4-7 átomos de carbono ou à porção heterocíclica como 15 definida acima neste relatório. A porção cíclica pode ser totalmente saturada ou pode conter insaturações.

A expressão "ácido carboxílico e seus derivados" conforme usada neste relatório refere-se 20 a derivados do tipo amida, derivados do tipo éster de ácido carboxílico, ácido sulfônico, sulfonatos, ácido fosfórico, e fosfonatos dos mesmos. O derivado do tipo amida do ácido pode ser um grupo da fórmula - CONR₁₂R₁₃ onde R₁₂ e R₁₃ são 25 independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, aril, onde o grupo aril é não-substituído ou substituído com grupos alquil; o derivado do tipo éster do ácido carboxílico pode ser um grupo da fórmula COOR_z, onde R_z é selecionado de 30 hidrogênio, alquil, aril, alquilaril, aralquil, anel cíclico ou heterocíclico. Os sulfonatos podem ser alquil, aril, aralquil ou alquilaril sulfonatos, e ainda os fosfonatos podem ser alquil, aril aralquil, alquilaril fosfonatos.

35 O termo "grupo protetor" refere-se a um grupo

que, quando ligado a um ou mais grupos, limita as reações que ocorrem com esses grupos e esses grupos protetores podem ser removidos por etapas químicas ou enzimáticas convencionais para restabelecer os 5 grupos. O grupo protetor removível particular empregado é determinado pela natureza dos compostos e pelos processos químicos sendo utilizados.

Sais dos compostos de fórmula I podem ser um sal de adição de ácido ou um sal de adição de base 10 dependendo da presença de grupos básicos ou ácidos nos compostos. Os sais são de preferência sais farmaceuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácido podem ser sais dos compostos de fórmula I com grupo amino básico com um ácido orgânico ou um 15 ácido inorgânico. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo ácidos de halogênio, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, ácidos carboxílico, fosfônico, sulfônico ou sulfâmico, por 20 exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido N-ciclohexilsulfâmico etc.

Sais de adição de base podem ser sais de grupos ácidos por exemplo grupo ácido carboxílico, 25 ácido sulfônico de compostos de fórmula I com bases, por exemplo, sais de metal ou de amônio, tais como sais de metais alcalinos ou de metais alcalinos terrosos, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais de amônio com 30 amônia ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo, trietilamina ou tris(2-hidroxietil)amina, ou bases heterocíclicas, por exemplo N-etilpiperidina ou N,N'-imetilpiperazina.

compostos da presente invenção e os isômeros individuais estão dentro do escopo da presente invenção. Os estereoisômeros individuais dos compostos podem ser preparados por síntese a partir 5 de materiais de partida quirais ou por preparação de misturas racêmicas e separação por conversão em uma mistura de diastereômeros seguida de separação, técnicas cromatográficas, ou separação direta dos enantiômeros em colunas cromatográficas quirais.

10 Podem existir isômeros geométricos nos compostos da presente invenção. A invenção contempla vários isômeros geométricos e misturas dos mesmos resultantes da dispersão de substituintes em torno de uma ligação dupla 15 carbono-carbono, um grupo cicloalquil, ou um grupo heterocicloalquil. Os substituintes em torno de uma ligação dupla carbono-carbono são designados como tendo a configuração Z ou E e os substituintes em torno de um cicloalquil ou heterocicloalquil são 20 designados como tendo a configuração cis ou trans.

As pró-drogas de fórmula I liberam a molécula medicamentosa em condições fisiológicas, que produz então seus efeitos. Por conseguinte, os compostos de fórmula I são úteis para fins terapêuticos e/ou 25 diagnósticos.

A nova pró-droga do tipo composto de fórmula I pode ser administrada na forma de uma composição farmacêutica adequada compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais dos compostos 30 da invenção com um ou mais excipientes terapeuticamente aceitáveis. O termo "excipiente terapeuticamente aceitável", conforme usado neste relatório, representa uma carga, um diluente, um material encapsulante atóxicos, sólidos, 35 semissólidos ou líquidos, ou um auxiliar de

formulação de qualquer tipo. Exemplos de excipientes terapeuticamente aceitáveis incluem açúcares; celulose e derivados da mesma; óleos; glicóis; soluções; agentes tamponantes, agentes 5 corantes, agentes liberadores, agentes de revestimento, agentes adoçantes, agentes flavorizantes, e agentes perfumantes; entre outros. As composições também podem ser administradas ou coadministradas em formas de dosagem de liberação 10 sistemática.

As composições farmacêuticas adequadas podem ser apresentadas como uma forma de dosagem sólido, líquida ou semissólida e podem incluir por exemplo comprimidos, cápsulas, pílulas, grânulos, drágeas, 15 pós, supositórios, solução, suspensão, emulsão entre outras. A composição pode ser formulada para liberação imediata ou sistemática do componente ativo pela escolha dos excipientes adequados.

Os compostos de fórmula I podem ser úteis em 20 terapia ou com fins diagnósticos onde eles podem ser usados isolados, ou em combinação com uma outra droga para um efeito aditivo ou sinergístico.

A invenção é ilustrada, mas não limitada, pela descrição dos exemplos a seguir.

Exemplo Nº	Nome
1	ácido N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético
2	ácido N-[(Oximinociclohexano)carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético
3	ácido N-[(Oximinociclopentano)carbonil]- 1 -aminometil ciclohexanoacético
4	ácido N-[(Oximino-1,1-diciclopropil metano)carbonil]-1 -aminometil ciclohexanoacético
5	ácido N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-1 -aminometil ciclohexanoacético
6	ácido N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-1 -aminometil ciclohexanoacético
7	ácido N-[(Ciclopropil metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-1 -amino metilciclohexanoacético
8	ácido N-[(Isopropil oximinopropionato-2-il)carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético
9	ácido N-[(n-Butil oximinopropionato-2-

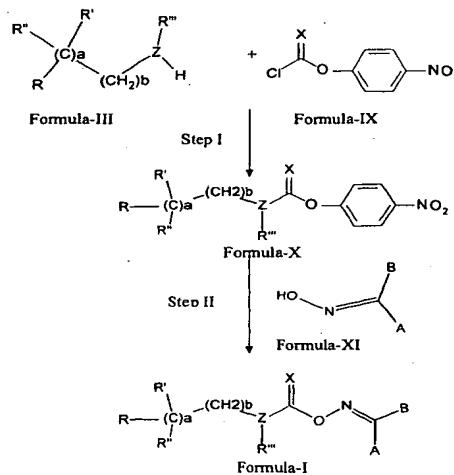
	il)carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético
10	ácido N-[(Isobutil oximinopropionato-2-il)carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético
11	ácido N-[(Etil-2-{2-aminotiazol}oximinoetanoato-2-il)carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético
12	ácido N-[(ácido oximinopropiônico-{4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico} amida-2-il)carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético
13	ácido N-[(ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-il)carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético
14	ácido N-[(ácido oximinopropiônico pirrolidina amida-2-il)carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético
15	ácido N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico
16	ácido N-[(Isopropil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico
17	ácido N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico
18	ácido N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4-clorofenil) butanoico
19	ácido (R)-N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico
20	ácido (R)-N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico
21	ácido (R)-N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4-clorofenil) butanoico
22	éster metílico do ácido (±)-Treo-N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]- 1 -fenil- 1 -(2- piperidina)acético
23	éster metílico do ácido (±)-Treo-N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]- 1 -fenil- 1 -(2- piperidina)acético
24	N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]- 1 , 1 -dimetil-2-fenil etilamina
25	ácido (S)-N-f(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(2- metilpropil)butanoico
26	ácido Trans-N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico
27	ácido Trans-N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico
28	ácido Trans-N-[(Isopropil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico
29	ácido Trans-N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-4-(aminometil)ciclohexano carboxílico
30	N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]- 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3 , 5-dimetil- 2-piridinil)metil]sulfinil]- 1 H-benzimidazol
31	N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]- 1 H-benzimidazol
32	N-[(ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-il)carbonil]-5-metoxi-2-[(4- metoxi-3 , 5 -dimetil -2 -piridinil)metil] sulfinil] - 1 H-benzimidazol
33	N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-5-

	(difluormetoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
34	N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-5-(difluormetoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
35	N-[(Ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-il)carbonil]-5-(difluormetoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
36	N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
37	N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
38	N-[(Ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-il)carbonil]-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
39	N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
40	N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
41	N-[(Ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-il)carbonil]-2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol

PROCESSO DE PREPARAÇÃO

As novas pró-drogas do tipo compostos de fórmula I da presente invenção podem ser preparadas a partir de um composto de fórmula III comercialmente disponível ou a partir de um sal do mesmo. O processo de preparação pode ser resumido nos esquemas I a VIII abaixo.

Esquema I



No esquema reacional I, etapa I, um composto

de fórmula III é tratado com um composto de fórmula IX, onde X tem o significado definido para a fórmula I acima, para obter o composto de fórmula X. A reação pode ser realizada na presença de uma 5 ou mais bases em um solvente adequado. Bases adequadas para a reação podem ser bases orgânicas ou inorgânicas. A base inorgânica que pode ser usada para a reação pode ser selecionada de sais de álcalis e de metais alcalinos de hidróxido, 10 carbonatos, bicarbonatos, hidretos etc., por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ou hidróxido de amônio. A base orgânica que pode ser usada para a reação é selecionada de trietilamina, piridina, picolinas, quinolina, N-15 metilmorfolina etc., sendo preferidas trietilamina, N,N-diisopropiletilamina.

A reação pode ser realizada na presença de um solvente ou de uma mistura de solventes. Como o solvente, qualquer solvente pode ser usado contanto 20 que não afete de forma negativa a reação, e pode ser, por exemplo, solventes clorados como cloreto de metileno, dicloreto de etileno, éteres tais como tetrahidrofurano, éter dietílico, álcoois como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool 25 propílico, incluindo outros solventes como acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, etil acetato, tolueno, diclorometano, clorofórmio ou solventes mistos dos mesmos. As temperaturas adequadas para a reação podem variar na faixa de 30 0°C a cerca de 100°C, de preferência a reação pode ser realizada na faixa de 0°C a cerca de 50°C.

Além disso a reação pode ser realizada na presença de uma base tal como uma base inorgânica ou orgânica. De preferência, a reação pode ser

realizada na presença de uma base orgânica tal como, porém sem limitação, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, picolinas, quinolinas, etc., mais preferivelmente na presença de N,N-diisopropiletilamina.

O composto de fórmula III encontra-se comercialmente disponível ou, alternativamente, pode ser preparado pelos métodos conhecidos na literatura. Para os compostos de fórmula III que possuem mais de um grupo que pode sofrer a reação, a reação indesejável no outro grupo reativo pode ser impedida pelo uso de um grupo protetor adequado. O composto de fórmula III protegido pode então sofrer a reação representada nos esquemas abaixo. Depois de terminada a reação desejada, o grupo protetor pode ser removido por uma etapa de desproteção. O grupo protetor que pode ser usado para o referido propósito depende de fatores tais como o grupo funcional a ser protegido; a espécie reativa envolvida na reação, as condições reacionais empregadas, a escolha do grupo protetor adequado para uma reação particular é de conhecimento do especialista na técnica. Por exemplo, o grupo ácido carboxílico pode ser protegido por meio da preparação de ésteres do mesmo, por exemplo, ésteres alquilaicos como éster metílico, ésteres t-butílicos, ésteres benzílicos, ésteres silílicos etc. Da mesma forma, a reação indesejada no grupo protetor hidroxil pode ser prevenida pelo uso de grupos protetores como éteres silílicos, tais como um éter trimetilsilílico, um éter ter-butildimetsilsilílico, ou um éter ter-butildifenilsilílico, a porção tiol podendo ser protegida pela formação de um tioéster, tal como um tioacetato ou um tiobenzoato ou como um dissulfeto.

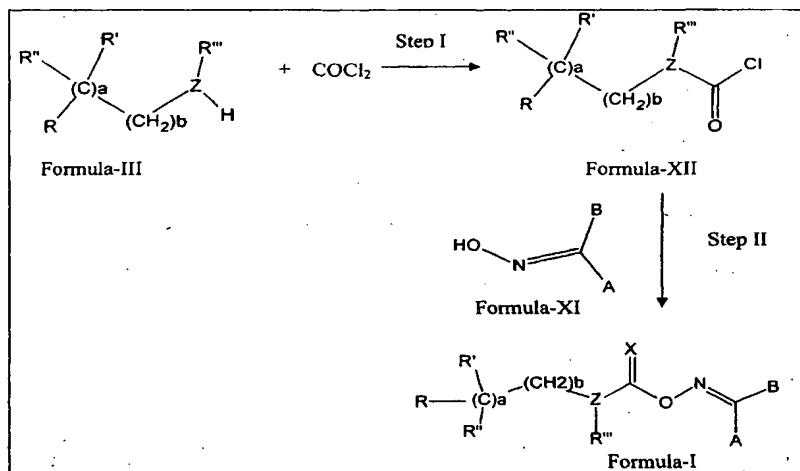
Além disso as reações de proteção e de desproteção são bastante conhecidas na técnica. Por exemplo o grupo ácido carboxílico que é protegido pela preparação de ésteres alquilaicos do mesmo pode ser 5 desprotegido pelo uso de um ácido ou de uma base, a desproteção de ésteres benzílicos podendo ser realizada por hidrogenólise. A desproteção da porção tiol pode ser realizada pelo uso de zinco em ácido aquoso diluído, trifenilfosfina em água e 10 boroidreto de sódio o que reduz os grupos dissulfeto ao passo que base aquosa ou metóxido de sódio em metanol podem ser usados para hidrolisar tioésteres.

A etapa 2 da reação envolve a reação de um 15 composto de fórmula X com um composto de fórmula XI para obter um composto de fórmula I, na presença de uma base e um solvente adequado. A base que pode ser usada na reação pode ser uma base inorgânica ou orgânica. A base inorgânica que pode ser usada para 20 a reação pode ser selecionada de hidróxidos, carbonatos ou hidretos de álcalis ou metais alcalinos, por exemplo hidróxido de sódio, carbonato de potássio, hidreto de sódio etc. A base orgânica que pode ser usada para a reação pode ser 25 selecionada de trietilamina, piridina, picolinas, quinolina, N-metilmorfolina, O-ter-butóxido de potássio etc., sendo preferidas N,N-diisopropiletilamina, trietilamina.

O solvente que pode ser usado para a reação 30 pode ser selecionado de solventes do tipo hidrocarboneto aromático entre tolueno, xileno etc. ou solventes polares como acetonitrila, éter de tetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano, metilisobutilcetona etc. sendo preferidos metil 35 isobutil cetona, tetrahidrofurano.

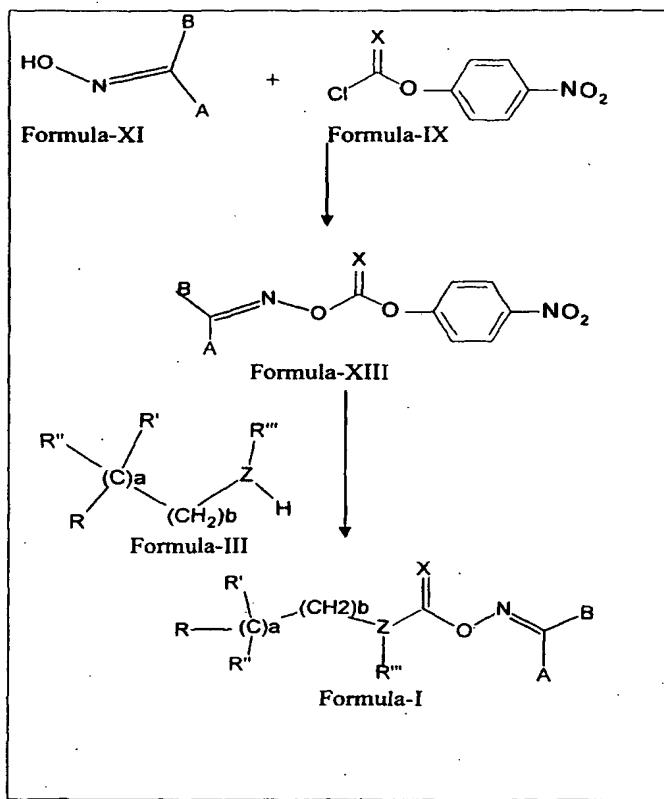
Em um método alternativo os compostos de fórmula III são convertidos em seus cloroformiatos de fórmula XII correspondentes por reação com fosgênio ou trifosgênio. (Esquema II) A reação pode 5 ser realizada em um solvente inerte na presença de uma base como trietilamina, piridina. Os carbamatos de fórmula XII podem ser ainda reagidos com uma oxima de fórmula XI para obter um composto de fórmula I.

10 Esquema II



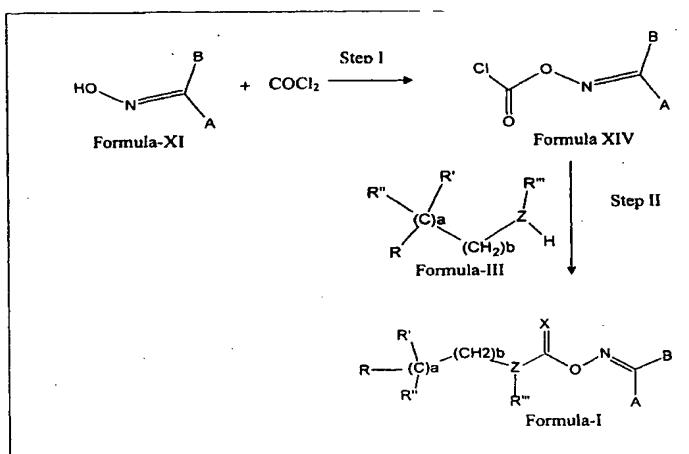
Os compostos de fórmula I também podem ser 15 preparados por um processo representado no Esquema III abaixo, onde a oxima de fórmula XI é tratada com 4-nitrofenil cloroformiato ou 4-nitrofenilclorotioformiato de fórmula IX para obter o oximinocarbonilóxi composto de fórmula XIII correspondente. O composto de fórmula XIII pode ser então reagido com um composto de fórmula III para 20 dar os compostos de fórmula I. A reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica ou inorgânica em um solvente orgânico.

Esquema III



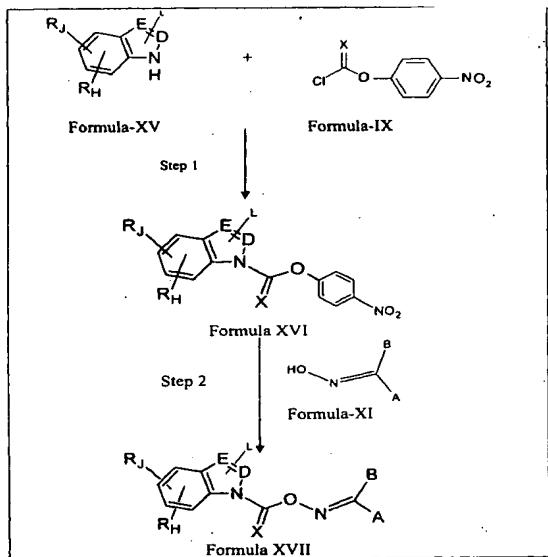
Em ainda um outro método de preparação de compostos de fórmula I, a oxima de fórmula XI pode ser tratada com fosgênio (COCl_2) ou trifosgênio para dar o composto de oximino cloroformiato de fórmula XIV, que pode ser ainda tratado com compostos de fórmula III para obter os compostos de fórmula I.

Esquema IV



Os Esquemas V a VIII ilustram o método de síntese geral análogo aos Esquemas I a IV, para uma subclasse de compostos de fórmula I, onde R e R'' junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão 5 ligados formam um anel aril ou heteroaril. O Esquema V representa a reação de compostos de fórmula XV, onde R_J e R_H têm os significados definidos acima, D e E são independentemente selecionados de um radical da fórmula -N-, -CH₂- ou 10 -CH-, onde os átomos de hidrogênio podem ser ainda substituídos por um substituinte L, onde L é como definido acima na fórmula I.

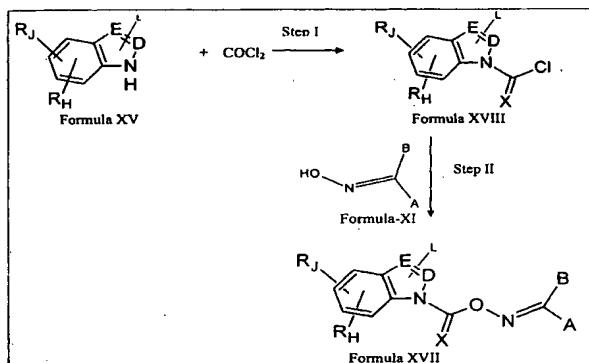
Esquema V



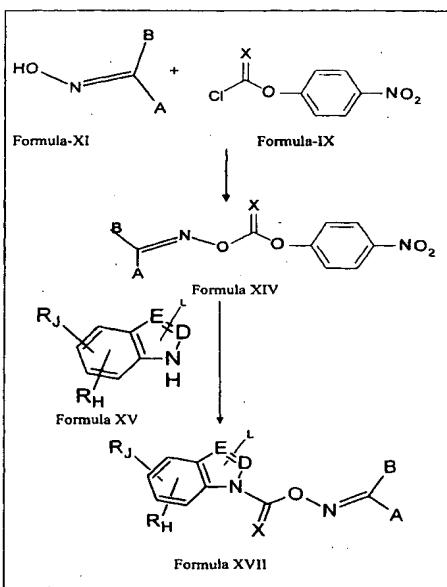
O Esquema VI ilustra um processo onde o 15 composto de fórmula XV é tratado com fosgênio ou trifosgênio para obter o derivado do tipo carbamato de fórmula XVIII. A reação pode ser realizada na presença de uma base e em um solvente adequado. Uma base adequada para a reação pode ser uma base inorgânica ou orgânica. Bases inorgânicas adequadas podem ser por exemplo carbonatos, bicarbonatos, hidróxido de sódio, de potássio, de lítio etc. e a base orgânica adequada pode ser selecionada de 20

aminas como trietilamina, N, N-diisopropilamina, piridina, picolina etc.

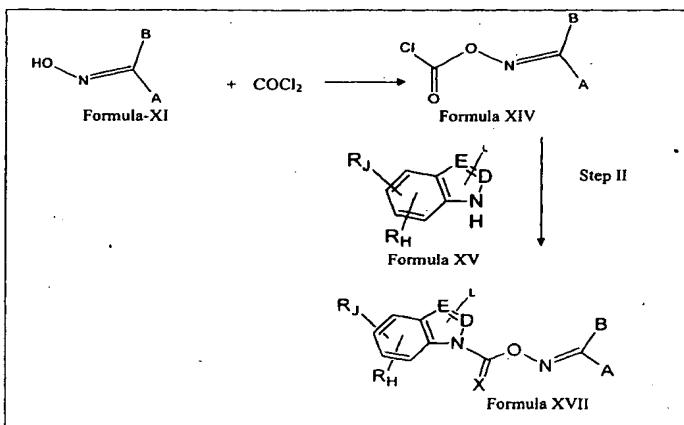
Esquema VI



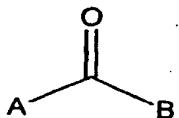
Esquema VII



5 Esquema VIII



Os compostos de fórmula XI podem ser preparados por reação de um composto tipo aldeído ou cetona da fórmula XIX



Formula-XIX

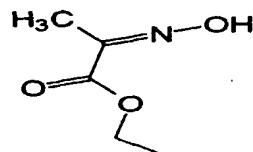
com um sal de hidroxilamina na presença de uma base 5 e um solvente. O sal de hidroxilamina pode ser cloridrato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, bissulfato de hidroxilamina ou fosfato de hidroxilamina. A base que pode ser usada para a reação pode ser uma base inorgânica ou 10 orgânica por exemplo, hidróxido de amônio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, trietilamina, N,N-disiopropilamina entre outros, sendo preferida trietilamina. A reação pode ser realizada em um 15 solvente aquoso ou orgânico ou uma mistura dos mesmos. Alternativamente, os compostos de fórmula XIX onde B é uma amida podem ser obtidos por reação do ácido carboxílico correspondente com uma amina requerida. O grupo hidroxil correspondente do ácido 20 carboxílico pode ser primeiro ativado usando grupos tais como p-nitrofenil cloroformiato, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, e hidroxibenzotriazida etc. Os derivados de ácido carboxílico podem ser então tratadas com o composto do tipo amina 25 correspondente para dar a amida respectiva.

EXEMPLOS

A invenção será ainda ilustrada com a preparação dos exemplos a seguir, que podem ser adequadamente modificados ou empregados para fazer 30 vários outros derivados do tipo pró-droga. O

método de produção de alguns dos compostos de partida usados nos exemplos está descrito como exemplos de referência.

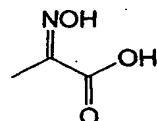
Exemplo de referência I: Preparação de etil 2-5 hidroxiiminopropionato



A uma solução de 65,9 g (0,948 mol) de cloridrato de hidroxilamina em 400 ml de água desmineralizada foram adicionados 100 g de trietilamina a menos de 30°C e a mistura foi 10 agitada por 15 minutos a 25-30°C. A esta mistura foi adicionada uma solução de 100 g (0,861 mol) de etilpiruvato em 100 ml de espírito retificado a 25-30°C durante um período de 30 minutos e a massa reacional foi agitada a 45-50°C por 1,0 hora. O 15 espírito retificado foi destilado a menos de 50°C a vácuo e 200 ml de água desmineralizada foram adicionados, a suspensão foi resfriada para 0-5°C e o sólido foi filtrado e lavado com água desmineralizada fria, secado a 50-55°C a vácuo para 20 dar etil 2- hidroxiiminopropionato.

Exemplo de referência II: Preparação de ácido 2-hidroxiimino propiônico

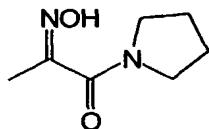
Etapa I: Preparação de ácido 2-hidroxiimino propiônico



25 Uma solução aquosa (390 ml) de 47,6 g (1,19 mol) de hidróxido de sódio foi adicionada a uma

solução de 130,0 g (0,99 mol) de etil-2-hidroxiiminopropionato em etanol (910 ml) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a 70°C por 1,5 hora. A mistura reacional
 5 foi concentrada a vácuo e água desmineralizada (500 ml) foi adicionada ao resíduo. A camada aquosa foi lavada com éter dietílico (2x250 ml) e acidificada (pH~2) com solução de HCl 6 N. A camada aquosa foi saturada com cloreto de sódio sólido e extraída com
 10 THF (3x500 ml). A camada de THF combinada foi secada em sulfato de sódio anidro e destilada a vácuo para dar um sólido amarelo claro, que foi lavado com THF (1x720 ml) para dar o ácido 2-hidroxiimino propiônico.

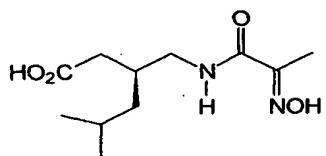
15 Etapa II: Preparação de 1-pirrolidin-1-ilpropano-1,2-diona-2-oxima



7,86 g (0,058 mol) de 1-hidróxi benztriazol foram adicionados a uma solução agitada de 4,0 g (0,038 mol) de ácido 2-hidroxiimino propiônico em DMF (40 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente. 3,21 ml (0,038 mol) de pirrolidina seguidos de 8,93 g (0,046 mol) de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida foram adicionados à mistura reacional
 20 à temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 15 horas. Água desmineralizada (30 ml) foi adicionada à mistura reacional e a camada aquosa foi extraída com MDC (3x100 ml). A camada de MDC combinada com lavada com uma solução de salmoura
 25 (1x50 ml) e destilada a vácuo para dar um líquido viscoso que foi purificado por cromatografia em
 30

coluna (sílica gel malha 230-400, tolueno:etil acetato, 30:70) para dar 1-pirrolidin-1-ilpropano-1,2-diona-2-oxima.

5 Exemplo de referência III - Preparação de ácido (S)-3-[2-hidroxiimino propionilamino)metil]-S-metil hexanoico



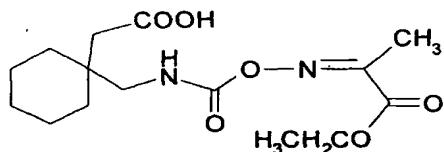
3,8 g (0,027 mol) de carbonato de potássio foram adicionados a uma solução heterogênea agitada de 4,36 g (0,027 mol) de ácido (S)-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico em DMF (30 ml) e a mistura foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. 10 3,0 g (0,23 mol) de etil-2-hidroxiiminopropionato foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida por 7 horas a 120°C. A mistura reacional 15 foi resfriada para a temperatura ambiente, concentrada a vácuo e água desmineralizada (25 ml) foi adicionada ao resíduo. A camada aquosa foi acidificada (pH~4) com solução de HCl 2 N e extraída com etil acetato (3x50 ml). A camada de 20 etil acetato combinada foi lavada com solução de salmoura (1x30 ml) e concentrada a vácuo para dar um líquido viscoso que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel malha 230-400, n-hexano:etil acetato, 30:70) para dar o ácido (S)-25 3-[2-hidroxiimino propionilamino) metil]-5-metil hexanoico.

Os exemplos a seguir ilustram o método de preparação de certos compostos de fórmula I representativos.

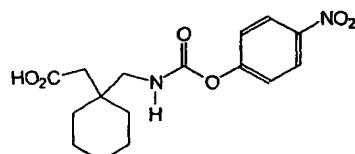
30 Exemplo 5

Ácido N-[(etil oximinopropionato-2-

il) carbonil-l-aminometil ciclohexanoacético



Etapa I: Preparação de ácido [1-((4-nitrophenoxi)carbonil)amino)metil)ciclohexil]acético.



5 A uma solução de 100 g (0,584 mol) de gabapentina em 400 ml de MDC foram adicionados 100 g de trietilamina (0,99 mol) e a solução foi resfriada para 5-10°C e 95,20 g (0,876 mol) de trimetilclorossilano foram adicionados a uma 10 temperatura entre 5-10°C e a mistura foi agitada por 45 minutos. À mistura reacional foi adicionada uma solução de 107,2 g (0,532 mol) de 4-nitrofenilcloroformiato em 300 ml de MDC a 0-5°C e a reação foi agitada a 20-25°C por 3,0 horas. À 15 mistura reacional foram adicionados 700 ml de água desmineralizada a uma temperatura abaixo de 10°C. A mistura reacional foi extraída com MDC, a camada de MDC foi lavada com solução de HCl 1 N e água desmineralizada seguida de solução de salmoura. A 20 camada de MDC foi destilada e a massa desgasificada foi dissolvida em 280 ml de tolueno a 50-55°C e foram adicionados 120 ml de n-hexano e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3,0 horas e o sólido resultante foi filtrado e 25 lavado com uma mistura de n-hexano e tolueno e

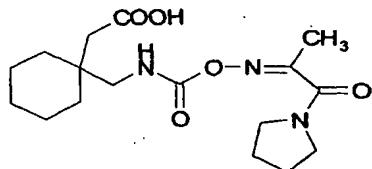
lavado ainda com água desmineralizada, e secado a 50-55°C a vácuo para dar o ácido [I-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino}metil)ciclohexil]acético

5 Etapa II: Preparação de ácido N-[etil oximinopropionato-2-il]carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético

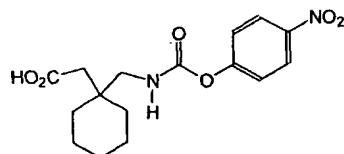
A uma solução de 38,9 g (0,297 mol) de etil-2-hidroxiiminopropionato em 500 ml de MIBK foram adicionados 33,3 g (0,297 mol) de ter-butóxido de 10 potássio a 0-5°C e a solução foi agitada a 25-30°C por 30 minutos. A massa reacional foi resfriada para 0-5°C e foram adicionados 100 g (0,297 mol) de ácido [I-({[(4-nitrofenoxi) carbonil]amino}metil) ciclohexil]acético a 0-5°C e a mistura foi agitada 15 por 2,0 horas à temperatura ambiente. À mistura reacional foram adicionados 400 ml de água desmineralizada seguidos de 220 ml de HCl aquoso 2N a uma temperatura abaixo de 15°C e a mistura foi extraída com MIBK e a camada de MIBK foi lavada com solução de salmoura e destilada a 50-55°C a vácuo. 20 À massa desgaseificada foram adicionados 2200 ml de n-hexano e 750 ml de etil acetato e a mistura foi aquecida para obter uma solução límpida e resfriada para 0-5°C e agitada por 2,0 horas, filtrada e lavada com uma mistura fria de n-hexano e etil 25 acetato e ainda lavada com água desmineralizada, secada a 50-55°C a vácuo para dar o composto ácido N-[etil oximinopropionato-2-il]carbonil]-1-aminometil ciclohexanoacético que foi ainda purificado com uma mistura de acetona e água para 30 dar o composto puro. Os compostos dos exemplos 1-4 e 6-11 foram preparados seguindo o mesmo procedimento do exemplo 5.

Exemplo 14

Ácido N-[(ácido oximinopropionic pirrolidina amida-2-il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético



5 Etapa I: Preparação de ácido (l-{{(4-nitrofenoxi)carbonil]amino}metil)ciclohexil] acético.



A uma solução de 100 g (0,584 mol) de gabapentina em 400 ml de MDC foram adicionados 100 g de trietilamina (0,99 mol) e a solução foi resfriada para 5-10°C e 95,20 g (0,876 mol) de trimetilclorossilano foram adicionados a uma temperatura entre 5-10°C e a mistura foi agitada por 45 minutos. À mistura reacional foi adicionada 10 uma solução de 107,2 g (0,532 mol) de 4-nitrofenilcloroformiato em 300 ml de MDC a 0-5°C e a reação foi agitada a 20-25°C por 3,0 horas. À mistura reacional foram adicionados 700 ml de água desmineralizada a menos de 10°C. A mistura reacional foi extraída com MDC, a camada de MDC foi lavada com solução de HCl 1 N e água desmineralizada seguida de solução de salmoura. A camada de MDC foi destilada e a massa desgaseificada foi dissolvida em 280 ml de tolueno 15 20 a 50-55°C e foram adicionados 120 ml de n-hexano e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por

3,0 horas e o sólido resultante foi filtrado e lavado com uma mistura de n-hexano e tolueno e lavado ainda com água desmineralizada, secado a 50-55°C a vácuo para dar o ácido [1-((4-nitrophenoxi)carbonil)amino]metil)ciclohexil]acético.

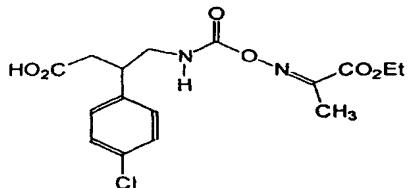
Etapa II: Preparação de ácido N-[(ácido oximinopropionic pirrolidina amida-2-il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético

0,62 g (0,006 mol) de ter-butóxido de potássio foi adicionado a uma solução agitada de 0,9 g (0,006 mol) de l-pirrolidin-1-ilpropano-1,2-diona-2-oxima em metil isobutil cetona (20 ml) a 0-5°C e em seguida a solução foi agitada por 30 minutes a 30°C. A mistura reacional foi resfriada para 0-5°C, 1,5 g (0,004 mol) de ácido N-[(4-nitrophenoxi)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético foi adicionado à mistura reacional a 0-5°C e em seguida a mistura foi agitada por 2 horas a 30°C. Água desmineralizada (30 ml) foi adicionada à mistura reacional, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi acidificada (pH~4) com solução de HCl 2 N. A camada aquosa foi extraída com etil acetato (3x30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água desmineralizada (1x30 ml) seguida de solução de salmoura (1x30 ml) e destilada a vácuo para dar um líquido viscoso que foi purificado por cromatografia em coluna (silica gel malha 230-400, etil acetato: metanol, 90: 10) para dar o ácido N-[(ácido oximinopropiônico pirrolidina amida-2-il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético.

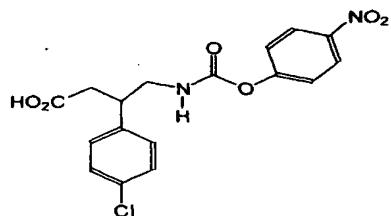
Os compostos dos exemplos 12 e 13 foram preparados de maneira análoga ao composto 14.

Exemplo 15

Ácido N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4-cloro fenil) butanóico



Etapa I: Preparação de ácido 3-(4-clorofenil)-4-{[(4-nitrophenoxi)carbonil]amino} butanoico.



312,0 ml (2,458 mol) de trimetilclorossilano foram lentamente adicionados à suspensão de 350,0 g (1,638 mol) de baclofen em THF (1400 ml) na presença de 387,0 ml (2,78 mol) de trietilamina a 0-5 °C durante 1,5 hora e a mistura foi mantida a 0-5°C por 30 minutos. Uma solução de 347,0 g (1,721 mol) de 4-nitrofenilclorofomato em THF (1050 ml) foi adicionada à mistura reacional acima a uma temperatura entre 0-5°C durante 1,5 hora e a mistura foi mantida a 25-30°C por 2,5 horas. A mistura reacional foi resfriada para uma temperatura abaixo de 10°C e água desmineralizada (1750 ml) foi adicionada seguida de HCl 1 N (1750 ml) e a camada orgânica foi separada à temperatura ambiente. A camada aquosa foi saturada com cloreto de sódio (600 g) e extraída com THF (2x875 ml). A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro e o solvente foi destilado a vácuo. O sólido resultante foi dissolvido em IPA (1900 ml) a

75- 80°C e resfriado para 0-5°C e o produto foi filtrado, lavado com IPA frio (400 ml), secado com sucção e finalmente secado a 50-55°C a vácuo para dar o ácido 3-(4-clorofenil)-4-[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino } butanoico.

5 Etapa II: Preparação de ácido N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4-cloro fenil) butanoico

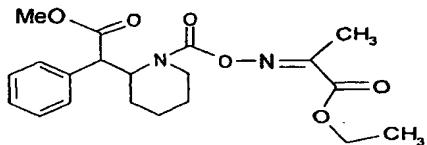
10 142,3 g (1,268 mol) de ter-butóxido de potássio foram adicionados à solução de 166,3 g (1,268 mol) de etil-2-hidroxiiminopropionato em etanol absoluto a 0-5°C durante 25-30 minutos e a mistura foi agitada a 25-30°C por 30 minutos. À solução acima foram adicionados 300,0 g (0,792 mol) 15 de ácido 3-(4-clorofenil)-4-[(4-nitrofenoxi)carbonil] amino} butanoico durante 25-30 minutos a uma temperatura entre 0-5°C e a mistura foi agitada por 1,0 hora. O etanol foi destilado e desgaseificado a vácuo, e foram adicionados água desmineralizada (3000 ml) e HCl 2N (550 ml). A camada aquosa foi extraída com MDC (3x1500 ml) e a camada orgânica combinada foi lavada com água desmineralizada (1x1500 ml) seguida de solução saturada de salmoura (1x1500 ml). O MDC 20 foi destilado e desgaseificado a vácuo. A massa desgaseificada resultante foi dissolvida em éter diisopropílico (1500 ml) e extraída com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x600 ml). O pH da camada aquosa combinada foi ajustado em -3,0 e 25 esta foi extraída com MDC (3x1500 ml). A camada de MDC combinada foi lavada com água desmineralizada (1x1500 ml) seguida de solução saturada de salmoura (1x1500 ml) e o MDC foi destilado. À massa grossa resultante foi adicionado hexano (930 ml), a massa 30

foi aquecida a 65-70°C e etil acetato (620 ml) foi adicionado e a massa foi gradualmente resfriada para 20-25°C. O sólido resultante foi filtrado, lavado com uma mistura de etil acetato e n-hexano 5 seguida de água desmineralizada (3x350 ml) e secado a 50-55°C a vácuo para dar o ácido N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-arnino-3-(4-clorofenil)-butanoico que foi ainda purificado com uma mistura de metanol e água para dar o produto 10 puro.

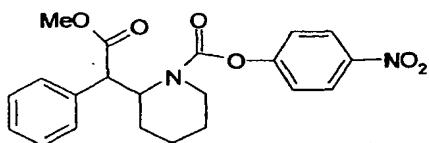
Os compostos do exemplo 16-21 foram preparados seguindo-se o mesmo procedimento que aquele do exemplo 15.

Exemplo 23

15 Éster metílico do ácido (\pm) -treo-N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-1-fenil-1-(2-piperidina)acético



20 Etapa I Preparação de éster metílico do ácido (\pm) -treo-N-[(4-nitrophenoxi)carbonil]-1-fenil-1-(2-piperidina)acético.



25 3,84 ml (0,022 mol) de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados a uma solução agitada de 4,0 g (0,017 mol) de éster metílico do ácido (\pm) -treo-1-fenil-1-(2-piperidinyl)acético em THF (40 ml) a 25-30°C. 4,14 g (0,02 mol) de 4-nitrofenilcloroformiato foram adicionados à mistura

reacional aos poucos durante um período de 10 minutos e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada a vácuo. Água desmineralizada (40 ml) 5 foi adicionada ao resíduo e este foi extraído com MDC (3x40 ml). A camada de MDC combinada foi lavada com água desmineralizada (1x40 ml) seguida de solução de salmoura (1x40 ml). Por fim a camada de MDC foi destilada a vácuo para dar um sólido 10 amarelo, que foi cristalizado a partir de uma mistura de n-hexano etil acetato (2:1) (120 ml) para dar o éster metílico do ácido (±)-treo-N-[(4-nitrophenoxi)carbonil]-1-fenil-1-(2-piperidina)acético.

15 Etapa II: Preparação de éster metílico do ácido (±)-treo-N-[(etiloxitninopropionato-2-il)carbonil]-1-fenil-1-(2-piperidina)acético

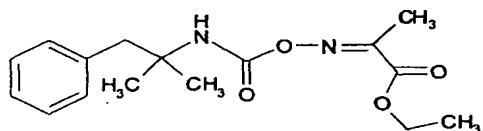
0,47 g (0,01 mol) de hidreto de sódio (suspensão a~50% em óleo) foi adicionado aos poucos 20 a uma solução agitada de 1,28 g (0,01 mol) de etil-2-hidroxiiminopropionato em THF (20 ml) a 0-5°C e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução de 3,0 g (0,007 mol) de éster metílico do ácido (±)-treo-N-[(4-nitrophenoxi)carbonil]-1-fenil-1-(2-piperidina)acético 25 em THF (10 ml) foi adicionada à mistura reacional a 0-5°C e a mistura foi agitada por 5 horas a 25-30°C. Tetrahidrofurano foi destilado e desgasificado a vácuo. Água desmineralizada (30 ml) foi adicionada ao resíduo e este foi extraído com MDC (3x30 ml). A camada de MDC combinada foi lavada com água desmineralizada (1x30 ml) seguida de solução de salmoura (1x30 ml). Por fim a camada de MDC foi destilada a vácuo para 30

dar um líquido viscoso que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel malha 230-400, n-hexano: etil acetato, 60:40) para dar o éster metílico do ácido (\pm) -treo-N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-1-fenil-1-(2-piperidina)acético.

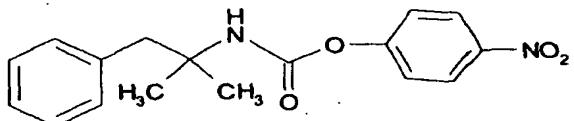
Os compostos do exemplo 22 foram preparados seguindo-se o mesmo procedimento que aquele do exemplo 23.

10 Exemplo 24

N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-1,1-dimetil-2-fenil etilamina



Etapa I: Preparação de N-1-(4-nitrofenoxi)carbonill-1,1-dimetil-2-fenil etilamina



15 13,0 ml (0,081 mol) de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados a uma solução agitada de 11,0 g (0,073 mol) de 1,1-dimetil-2-fenil etilamina em THF (110 ml) a 25-30°C. 13,5 g (0,02 mol) de 4-nitrofenilcloroformiato foram adicionados à mistura reacional aos poucos durante um período de 20 minutos e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo. Água desmineralizada (100 ml) foi adicionada ao resíduo e este foi extraído com MDC (3x100 ml). A camada de MDC combinada foi lavada com água desmineralizada (4x100 ml) seguida

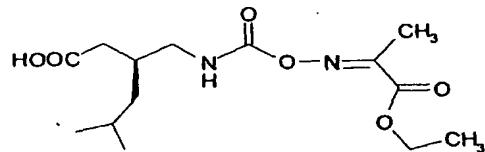
de solução de salmoura (4x100 ml) e destilada a vácuo para dar um líquido viscoso ao qual foi adicionado n-hexano (100 ml) e o líquido foi agitada por 10 minutos. O sólido amarelo assim 5 obtido foi filtrado e lavado com n-hexano (2x100 ml) seguido de água desmineralizada (3x100 ml) para dar a N-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-1,1-dimetil-2-fenil etilamina.

Etapa II: Preparação de N-[(etil 10 oximinopropionato-2-il)carbonil]-1,1-dimetil- 2-fenil etilamina

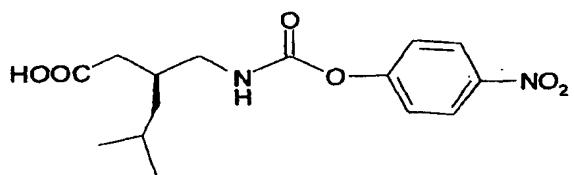
0,62 g (0,013 mol) de hidreto de sódio (suspensão a ~50% em óleo) foi adicionado aos poucos a uma solução agitada de 1,7 g (0,013 mol) 15 de etil-2-hidroxiiminopropionato em THF (10 ml) a 0-5°C e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução de 3,0 g (0,01 mol) de N-[(4-nitrofenoxi) carbonil]- 1,1 -dimetil-2-fenil etilamina em THF (20 ml) foi adicionada à mistura 20 reacional a 0-5°C e a mistura foi agitada a 25-30°C por 2 horas. Tetrahidrofurano foi destilada e desgasificada a vácuo. Água desmineralizada (45 ml) foi adicionada ao resíduo e este foi extraído com MDC (3x30 ml). A camada de MDC combinada foi 25 lavada com água desmineralizada (1x30 ml) seguida de solução de salmoura (1x30 ml) e destilada a vácuo para dar um líquido viscoso que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel malha 230-400, n-hexano:etil acetato, 85:15) para 30 dar a N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-1, 1-dimetil-2-fenil etilamina.

Exemplo 25

Ácido (S)-N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico



Etapa I: Preparação de ácido (S)-N-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico



38,5 ml (0,276 mol) de trietilamina foram adicionados a uma solução agitada de 20,0 g (0,125 mol) de ácido (S)-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico em MDC (100 ml) e a mistura foi resfriada para 5-10°C. 23,9 ml (0,188 mol) de trimetilclorossilano foram adicionados lentamente à mistura reacional a 5-10°C e a mistura foi agitada por 30 minutos. Uma solução de 25,3 g (0,125 mol) de 4-nitrofenilcloroformiato em MDC (100 ml) foi lentamente adicionada à mistura reacional a 5-10°C e a mistura foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Água desmineralizada (200 ml) foi adicionada à mistura reacional a 5-10°C, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com MDC (2x100ml). A camada de MDC combinada foi lavada com solução de HCl 2 N (1x200 ml) seguida de água desmineralizada (1x200 ml) e solução de salmoura (1x200 ml). A camada de MDC foi destilada e desgaseificada a vácuo para dar um líquido viscoso. Uma mistura de n-hexano-tolueno (80:20) (420 ml) foi adicionada ao líquido viscoso e o líquido foi agitado por 3 horas.

O sólido amarelo claro assim obtido foi

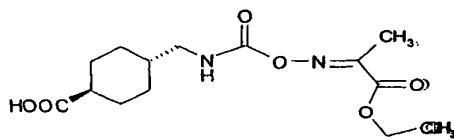
filtrado e lavado com uma mistura de n-hexano-tolueno (80:20) (2x210 ml) seguida de n-hexano (2x210 ml) para dar o ácido (S)-N-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico.

Etapa II: Preparação de ácido (S)-N-1(etyl oximinopropionato-2-il)carbonil)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico.

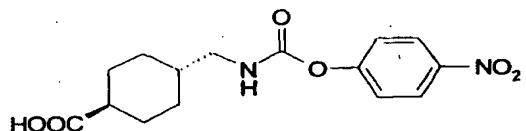
8,65 g (0,077 mol) de ter-butóxido de 10 potássio foram adicionados a uma solução agitada de 10,5 g (0,08 mol) de etil-2-hidroxiaminopropionato em metil isobutil cetona (200 ml) a 0-5°C e em seguida a mistura foi agitada por 30 minutos a 25-30°C. A mistura reacional foi resfriada para 0-5°C. 15 20,0 g (0,061 mol) de ácido (S)-N-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico foram adicionados à mistura reacional a 0-5°C éster etílico do ácido a mistura foi agitada por 1 hora a 25-30°C. Água 20 desmineralizada (200 ml) foi adicionada à mistura reacional e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi acidificada (pH~4) com solução de HCl 2 N e extraída com etil acetato (2x200 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de 25 salmoura (1x200 ml) e concentrada a vácuo para dar um líquido viscoso que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel malha 230-400, n-hexano: etil acetato, 40:60) para dar o ácido (S)-N-[(etyl oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-30 amino-3-(2-metilpropil)butanoico.

Exemplo 26

Ácido trans-N- [(etyl oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico



Etapa I: Preparação de ácido *trans*-N-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-4-(aminometil)ciclohexano carboxílico



22,6 ml (0,162 mol) de trietilamina foram adicionados a uma solução agitada de 15,0 g (0,095 mol) de ácido *trans*-(4-aminometil)ciclohexanocarboxílico em MDC (75 ml) e a mistura foi resfriada para 5-10°C. 17,3 ml (0,143 mol) de trimetilclorossilano foram lentamente adicionados à mistura reacional a 5-10°C e a mistura foi agitada por 30 minutos. Uma solução de 20,2 g (0,1 mol) de 4-nitrofenilcloroformiato em MDC (45 ml) foi lentamente adicionada à mistura reacional a 5-10°C e a mistura foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Água desmineralizada (75 ml) seguida de solução de HCl 2 N foram lentamente adicionadas à mistura reacional a 5-10°C. O sólido branco assim obtido foi filtrado e lavado com água desmineralizada (3x50 ml) seguida de MDC (2x50 ml) para dar o ácido *trans*-N-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico.

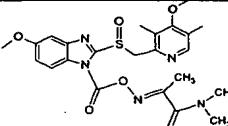
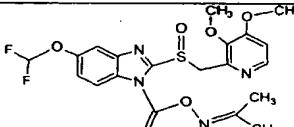
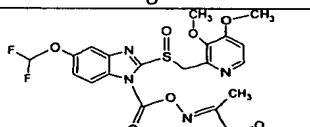
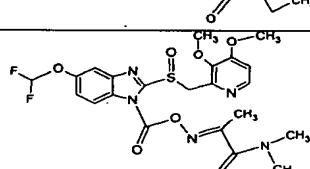
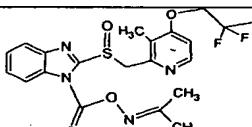
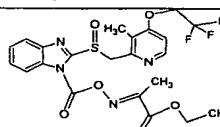
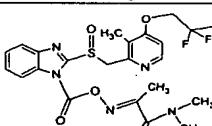
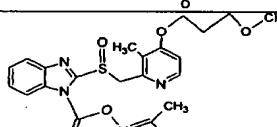
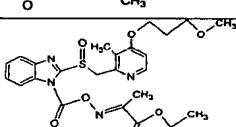
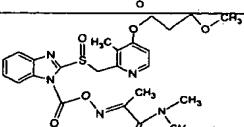
Etapa II: Preparação de ácido *trans*-N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico

6,68 g (0,059 mol) de ter-butóxido de potássio foram adicionados a uma solução agitada de

7,73 g (0,059 mol) de etil-2-hidroxiiminopropionato em THF (190 ml) a 0-5°C éster etílico do ácido a mistura foi agitada por 30 minutos a 25-30°C. A mistura reacional foi resfriada para 0-5°C. 19,0 g (0,059mol) de ácido trans-N-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico foram adicionados à mistura reacional a 0-5°C e em seguida a mistura foi agitada por 4 horas a 25-30°C. Tetrahidrofurano foi destilado e desgaseificado a vácuo a 35°C. Água desmineralizada (100 ml) foi adicionada ao resíduo, a camada aquosa foi acidificada (pH~4) com solução de HCl 2 N e extraída com MDC (3x100 ml). A camada de MDC combinada foi lavada com água desmineralizada (1x100 ml) seguida de solução de salmoura (1x100 ml) e concentrada a vácuo para dar um líquido viscoso que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel malha 230-400, tolueno: etil acetato, 50:50) para dar o ácido trans-N-[(etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico.

Os compostos do exemplo 27-29 foram preparados seguindo-se um procedimento similar àquele do exemplo 26.

25 Os compostos a seguir podem ser preparados de
maneira similar ao compostos dos exemplos 1-29
apresentados acima.

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

A Tabela 1 ilustra as estruturas químicas e os dados de espectrometria de massa dos exemplos representativos.

Exemplo N°	Composto	MS
------------	----------	----

1		293.26(M+Na) ⁺
2		333.2(M+Na) ⁺
3		319.22(M+Na) ⁺
4		345.21(M+Na) ⁺
5		351.1(M+Na) ⁺
6		337.21(M+Na) ⁺
7		NA*
8		365.22(M+Na) ⁺
9		379.20(M+Na) ⁺
10		379.20(M+Na) ⁺
11		435.18(M+Na) ⁺
12		442.20(M+H) ⁺
13		350.17(M+Na) ⁺

14		376.13(M+Na) ⁺
15		392.94(M+Na) ⁺
16		406.96(M+Na) ⁺
17		378.93(M+Na) ⁺
18		335.0(M+Na) ⁺
19		357.01(M+H) ⁺
20		393.08(M+Na) ⁺
21		335.08(M+Na) ⁺
22		377.22(M+H) ⁺
23		391.23(M+H) ⁺
24		329.20 (M+H) ⁺
25		339.21(M+Na) ⁺
26		337.12 (M+Na) ⁺
27		323.15 (M+Na) ⁺

28		351.17(M+Na) ⁺
29		279.15 (M+Na) ⁺

* NA = não disponível

Conversão dos compostos da presente invenção nos compostos ativos As pró-drogas do tipo compostos da presente invenção, i.e., os compostos de fórmula I liberam os compostos de fórmula III in vivo. Dois dos compostos representativos da presente invenção, i.e., o composto do exemplo e o composto 15, foram testados para determinar a biodisponibilidade comparativa da droga e da pró-droga. O método a seguir foi empregado para a determinação da biodisponibilidade do composto de teste do exemplo 5.

Método de cromatografia líquida associada à espectrometria de massa para a determinação da gabapentina do exemplo 5 no plasma.

15 Fase móvel: Preparar uma solução de acetato amônio 2mM em água milliQ e ajustar o pH em 3,0 com ácido fórmico. Misturar a solução tamponante acima e acetonitrila na proporção (30:70v/v) e filtrar.

Condições cromatográficas: Coluna : Hypurity 20 C18, 50 x 2,1mm, 5 μ ; Temperatura do forno da coluna: 40°C; taxa de fluxo: 0,25 ml/min; Volume de injeção: 10 μ l; Tempo de operação: 2,0 min.; Tempo de retenção: Exemplo 5 : 1,0 min.; Gabapentina: 1,0 min.; Carbamazepina: 1,0 min.;

25 Parâmetros de Massa: Voltagem de Spray: 3500 V; Pressão do gás da bainha: 35 ml/min; Temperatura capilar: 380°C; Modo: Positivo; Pressão do gás auxiliar: 10ml/min

Exemplo 5 - massa parental - 329,120 massa do produto - 85,972, 154,044

Gabapentina - massa parental - 172,100 massa do produto - 137,034, 154,054

5 Carbamazepina (IS) - massa parental - 237,058 massa do produto - 194,003

Preparação de soluções tradicionais:

Para a Gabapentina: Faixa de linearidade: 200ng - 19600ng/ml em fase móvel.

10 Para o exemplo 5: Faixa de linearidade: 50ng - 5000ng/ml em fase móvel.

Preparação da amostra:

Uma amostra de 100 μ l de plasma e 5 μ l de padrão interno foi colocada em um tubo 15 microcentrífuga. Vórtice para 20-30 seg. As amostras de teste foram carregadas em cartuchos HLB precondicionados. O cartucho foi lavado com 1 ml de água Milli-Q e a amostra foi eluída com 500 μ l de fase móvel. A amostra foi centrifugada a 15000 rpm 20 por 5 minutos e o sobrenadante foi coletado para análise.

A Tabela 1 a Tabela 2 abaixo apresentam dados de dose-concentração para os compostos 5 e o composto 15 representativos da invenção, que são 25 pró-drogas de gabapentina e baclofen, respectivamente.

Tabela 1

Gabapentina		Composto do exemplo 5	
Dose equivalente	$AUC_{(0-t^*)}$ mcg.hr/mL(Gabapentina)	Dose equivalente	$AUC_{(0-t^*)}$ mcg.hr/mL(Gabapentina)
50mg	85	50mg	89
100mg	99	100mg	187

*t=24hrs

Tabela 2

Baclofen			Composto do exemplo 15		
dose	Cmax	$AUC_{(0-t^*)}$	dose	Cmax	$AUC_{(0-t^*)}$

equivalente	mcg/mL	mcg.hr/mL (Baclofen)	equivalente	mcg/mL	mcg.hr/mL (Baclofen)
20	3.6	15	20	8	24

*t=24 hrs

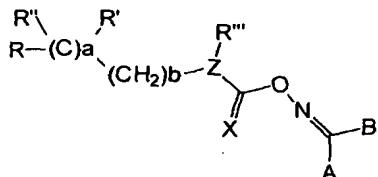
Como pode ser observado pelos dados na Tabela I, a pró-droga de gabapentina da presente invenção proporciona maior biodisponibilidade de gabapentina à dose mais alta. Ela também proporciona

5 biodisponibilidade proporcional à dose, ao passo que a gabapentina mostra absorção saturável não linear, com menor biodisponibilidade à dose mais alta. Igualmente, foi verificado que a pró-droga de baclofen da presente invenção proporciona maior disponibilidade de baclofen como comprovado pelos dados na Tabela 2.

10

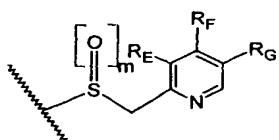
REIVINDICAÇÕES

1. Novas Pró-Drogas carcterizado por ser um composto de fórmula I ou sais do mesmo,



Formula-I

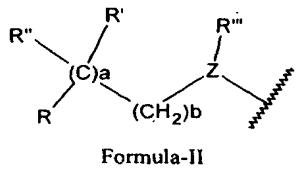
onde os grupos R, R', R'' e R''' são independentemente selecionados de hidrogênio, um alquil, alquilaril, aralquil ou aril linear, ramificado ou cíclico ou um anel heterocíclico; onde o grupo alquil é saturado ou insaturado, e é não-substituído ou substituído com 1 a 5 grupos selecionados de hidróxi, ciano, oxo, ácido carboxílico e seus derivados; onde o anel aril e o anel heterocíclico são não-substituídos ou substituídos com 1 a 5 grupos selecionados de alquil, alcóxi, halo, perhaloalquil, perhaloalcóxi, haloalcóxi, hidróxi, oxo, ciano, carbóxi, acil, -NR_PRQ, onde R_P e R_Q são independentemente selecionados de hidrogênio, um anel alquil, arilalquil, alquilaril, cíclico ou heterocíclico, -CONRMR_N, onde R_M e R_N são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, aril, onde o grupo aril é não-substituído ou substituído com grupos alquil; ou quaisquer dois de R, R', R'' ou R''' são unidos para formar uma porção cíclica que é não-substituído ou substituído com alquil, perhaloalquil, alcóxi, halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, carbóxi, alcoxcarbonil, alcanoil ou um grupo L, onde L é um composto de fórmula P



onde m é 0 ou 1; R_E , R_F e R_G são selecionados de um dos seguintes grupos:

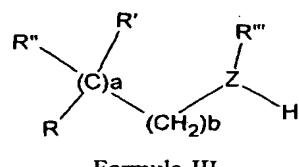
- i) R_F representa um grupo C_1 a C_3 alcóxi, um dos grupos R_E e R_G representa um grupo C_1 a C_3 alcóxi e o outro representa a hidrogênio atom e um radical C_1 a C_3 alquil ou ii) R_E e R_G representa hidrogênio ou metil; R_P representa um grupo da fórmula $-OCH_2R_I$, onde R_I representa um radical alquil fluorado ou iii) R_E e R_G independentemente representam hidrogênio, metil, metóxi, etóxi, metoxietóxi ou etoxietóxi; e R_F é selecionado de metóxi, etóxi, metoxietóxi ou etoxietóxi ou iv) R_G é hidrogênio, R_E representa metil, e R_P representa metóxi substituído com $-O-$ n-propil;
- 15 Z é um átomo selecionado de N, O ou S;
 X é um átomo selecionado de O ou S;
 A é selecionado de hidrogênio, C_1 a C_{10} alquil ou aril linear, ramificado ou cíclico ou um anel heterocíclico, onde o grupo alquil é completamente 20 saturado ou contém insaturação e é não-substituído ou substituído, onde as substituições são selecionadas de hidróxi, halogênio, ciano, carbóxi, acil e derivados do mesmo, onde o aril e o anel heterocíclico são não-substituídos ou substituídos 25 com 1 a 5 grupos selecionados de grupos alquil, alcóxi, halo, perhaloalquil, perhaloalcóxi, haloalcóxi, hidróxi, ciano, amino, monoalquilamino ou dialquilamino;
- B é selecionado de hidrogênio, ciano, C_1 a C_{10} 30 alquil, um grupo da fórmula $-COOR_a$, onde R_a é

selecionado de hidrogênio, uma porção C₁ a C₁₀ alquil, aril ou heteroaril; ou um grupo da fórmula -CONR_xR_y onde R_x e R_y são independentemente selecionados de hidrogênio, C₁ a C₇ alquil ou aril 5 linear, ramificado ou cíclico ou um anel heterocíclico, onde o grupo alquil é completamente saturado ou contém insaturação e é não-substituído ou substituído, onde as substituições são selecionadas de hidróxi, halogênio, ciano, carbóxi, 10 acil; ou B é um grupo de fórmula II



Formula-II

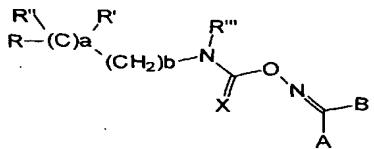
onde R, R', R'', R''', Z têm os significados definidos acima; a é um inteiro selecionado de 0 ou 1 b é um inteiro selecionado de 0 ou 1 com a condição de que, i) quando a for 0, b é 0; R' & R'' estão ausentes e R é diretamente ligado a Z; ii) quando Z for um átomo selecionado de O ou S; R''' está ausente; iii) o composto de fórmula I é convertido em um composto de fórmula III,



Formula-III

onde R, R', R'', R''', a, b e Z são como definidos acima. iv) o composto de fórmula III é uma molécula biologicamente ativa ou um agente de diagnóstico.

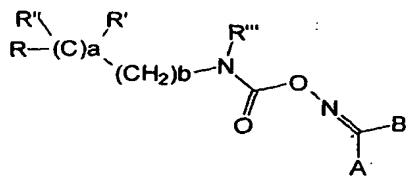
2. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o composto de fórmula I é representado por um composto de 25 fórmula- IV,



Formula-IV

onde, pelo menos um dos grupos R, R' ou R" contém uma porção carboxílica e os outros grupos R, R' ou R" têm o significado definido na reivindicação 1 ; a, b, X, A e B têm o significado definido na reivindicação 1 .

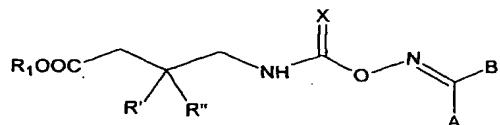
3. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 2, caracterizado onde o composto de fórmula IV é representado por um composto de fórmula V,



Formula-V

onde, pelo menos um dos grupos R, R' ou R" contém uma porção carboxílica e os outros grupos R, R' ou R" têm o significado definido na reivindicação 1 ; a, b, A e B têm o significado definido na reivindicação 1 .

4. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula -Ia

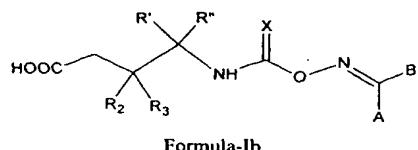


Formula-Ia

onde R' e R'' são interligados com o átomo de carbono ao qual estão presos para formar um anel cílico de 4, 5 ou 6 membros, R₁ é selecionado de

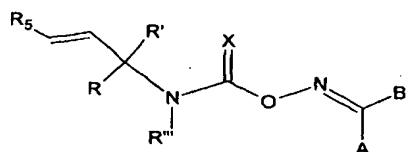
um átomo de hidrogênio ou a C₁ - C₈ alquil radical; X, A e B têm os significados definidos na reivindicação 1.

5. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula Ib,



onde R' é Hidrogênio, R₂ é um alquil de cadeia reta ou ramificada de 1 a 6 carbonos, fenil ou 10 cicloalquil tendo de 3 a 6 átomos de carbono; R'' e R₃ são independentemente selecionados de hidrogênio ou metil; X, A e B têm os significados definidos na reivindicação 1.

6. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde, o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula Ic



R' e R''' é hidrogênio;

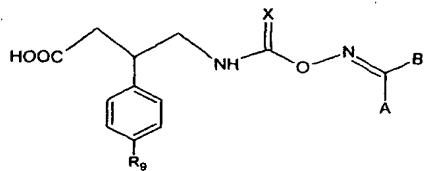
R₅ é selecionado de um átomo de hidrogênio ou 20 cloro;

R é um grupo da fórmula

-CH=CH-COR₆ ou -[CH(R₇)]_n-COR₆, onde R₆ é selecionado de hidróxi, um grupo alcóxi de cadeia reta ou ramificada de 1 a 8 átomos de carbono, um 25 grupo alquilamino inferior; R₇ é selecionado de hidrogênio, C₁ a C₄ alquil, fenil e fenil

substituído onde os substituintes no fenil são selecionados de halogênio, C₁ a C₄ alcóxi de 1 a 4 átomos de carbono, e C₁ a C₄ alquil; n é um inteiro de 1 a 5; X, A e B têm os significados definidos na reivindicação 1.

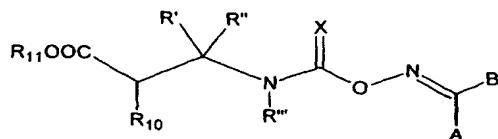
7. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula Id



Formula-Id

onde R₉ é selecionado de cloro, bromo, iodo, -CF₃; X, A e B têm os significados definidos na reivindicação 1.

8. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula Ie

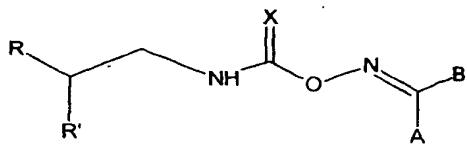


Formula-Ie

onde R' e R'' são conectados para formar, junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados um anel piperidil, R'' é H, R₁₀ é fenil opcionalmente substituído com C 1-4 alquil; R₁₁ é C₁ a C₄ alquil; X, A e B têm os significados definidos na reivindicação 1.

9. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula

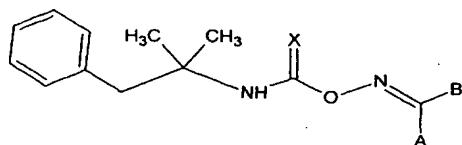
I f



Formula-If

onde R e R' são interligados para formar um anel cíclico saturado de 6 membros que é substituído com -COOH; X , A e B têm os significados definidos na reivindicação 1 acima.

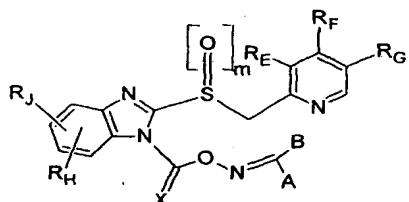
10. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula Ig



Formula-Ig

10 onde os substituintes X, B e A têm os significados definidos na reivindicação 1.

11. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula Ih



Formula -Ih

onde m é 0 ou 1; os grupos R_j, R_h, R_e, R_f e R_g são selecionados de um dos seguintes grupos: i) R_f representa um grupo C₁ a C₃ alcóxi, um dos grupos R_e e R_g representa um grupo C₁ a C₃ alcóxi e o outro 20 representa um átomo de um átomo de hidrogênio e um

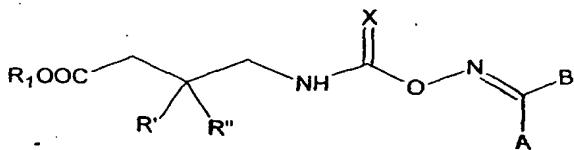
radical C₁ a C₃ alquil R_J está na posição 6 e representa hidrogênio, halo, trifluormetil, um radical C₁ a C₃ alquil ou um radical C₁ a C₃ alcóxi que é opcionalmente, predominantemente ou completamente substituído com átomos de flúor, R_H está na posição 5 e representa um radical C₁ a C₃ alcóxi que é opcionalmente, predominantemente ou completamente substituído com átomos de flúor ou um radical clorodifluormetil;

5 ii) R_E e R_G representa hidrogênio ou metil; R_F representa um grupo da fórmula -OCH₂Ri, onde Ri representa um radical alquil fluorado, R_J é hidrogênio, R_H é selecionado de hidrogênio, metóxi ou trifluormetil; iii) R_E e R_G independentemente representam hidrogênio, metil, metóxi, etóxi, metoxietóxi ou etoxietóxi; e R_F é selecionado de metóxi, etóxi, metoxietóxi ou etoxietóxi, ; R_J e R_H são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, halogênio,,

10 carbometóxi, carboetóxi, alcóxi, e alcanoil; iv) R_Q é hidrogênio, R_E representa metil, e R_F representa metóxi substituído com -O- n-propil, R_J e R_H são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, C₁ a C₆ alquil,

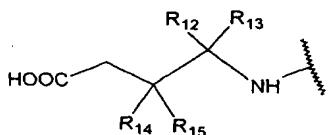
15 C₁ a C₆ alquil halogenado, C₁ a C₆ alcóxi, C₁ a C₆ alcoxcarbonil ou um grupo carboxil, X, A e B têm o significado definido na reivindicação 1.

12. Novas Pró-Drogas de acordo com a
 30 reivindicação 1, caracterizado onde o composto de fórmula I é representado por um composto de fórmula II



Formula-Ii

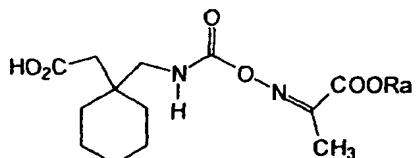
onde R' e R'' são interligados com o átomo de carbono ao qual estão presos para formar um anel cíclico saturado de 4, 5 ou 6 membros, R_1 é selecionado de um átomo de hidrogênio ou um radical 5 C_1 a C_8 alquil; B é um grupo da fórmula VIII
Fórmula VIII



Formula-VIII

onde R_{12} é hidrogênio, R_{13} e R_{15} são independentemente selecionados de hidrogênio ou metil, R_{14} é um alquil de cadeia reta ou ramificada 10 de 1 a 6 carbonos, fenil ou cicloalquil tendo de 3 a 6 átomos de carbono; X e A têm os significados definidos na reivindicação 1.

13. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 4, caracterizado onde o composto de 15 fórmula Ia é representado por um composto de fórmula Ij

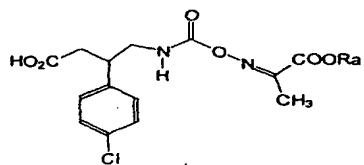


Formula-Ij

onde R_a tem o significado definido na reivindicação 1.

14. Novas Pró-Drogas de acordo com a 20 reivindicação 7, caracterizado onde o composto de

fórmula Id é representado por um composto de fórmula Ik



Formula-Ik

onde Ra tem o significado definido na reivindicação 1.

5 15. Novas Pró-Drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado selecionado do grupo que consiste em:

Ácido N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético. .

10 ácido N-[(Oximinociclohexano)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético.

ácido N-[(Oximinociclopentano)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético. 1 -

árido N-[(Oximino-1,1-diciclopropil 15 metano)carbonil]-l -aminometil ciclohexanoacético.

árido N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-l -aminometil ciclohexanoacético.

árido N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-l -aminometil ciclohexanoacético.

20 árido N-[(Ciclopropil metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-l -amino metilciclohexanoacético.

árido N-[(Isopropil oximinopropionato-2-il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético.

árido N-[(n-Butil oximinopropionato-2-il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético.

árido N-[(Isobutil oximinopropionato-2-il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético.

árido N-[(Etil-2-{2-aminotiazol}oximinoetanoato-2-

il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético.

ácido N-[(ácido oximinopropiônico-{4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico} amida-2- il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético.

5 ácido N-[(ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético.

ácido N-[(ácido oximinopropiônico pirrolidina amida-2-il)carbonil]-l-aminometil ciclohexanoacético.

10 ácido N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico.

ácido N-[(Isopropil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico.

ácido N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico.

15 ácido N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4-clorofenil) butanoico.

ácido N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4-clorofenil) butanoico.

ácido (R)-N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico.

20 ácido (R)-N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4- clorofenil)butanoico.

ácido (R)-N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-4-amino-3-(4-clorofenil) butanoico.

éster metílico do ácido (±)-Treo-N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]- 1 -fenil- 1 -(2-piperidina)acético.

25 éster metílico do ácido (±)-Treo-N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]- 1 -fenil- 1 -(2-piperidina)acético.

30 N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]- 1 , 1 -dimetil-2-fenil etilamina.

ácido (S)-N-f(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-amino-3-(2- metilpropil)butanoico.

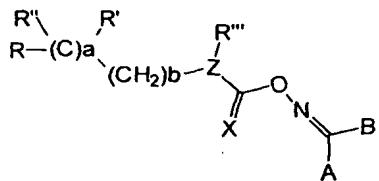
ácido Trans-N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico.
 ácido Trans-N-[(Metil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico.
 5 ácido Trans-N-[(Isopropil oximinopropionato-2-il)carbonil]-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico.
 ácido Trans-N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-4-(aminometil)ciclohexano carboxílico.
 N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-5-metoxi-2-[(4-
 10 metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1
 H-benzimidazol
 N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-5-metoxi-
 2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
 15 N-[(ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-il)carbonil]-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
 N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-5-
 (difluormetoxi)-2-[(3,4-dimetoxy-2-
 20 piridinil)metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
 N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-5-
 (difluormetoxi)-2-[(3,4-dimetoxy-2-
 piridinil)metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
 N-[(ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-il)carbonil]-5-(difluormetoxi)-2-[(3,4-dimetoxy-2-
 25 piridinil)metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
 N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
 30 N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
 N-[(ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-
 35

il)carbonil]-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)-
2-piridinil]metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
N-[(Oximinopropano-2-il)carbonil]-2-[[4-(3-
metoxipropoxi)-3-metil-2-
5 piridinil]metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
N-[(Etil oximinopropionato-2-il)carbonil]-2-[[4-(3-
metoxipropoxi)-3-
piridinil]metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol
N-[(ácido oximinopropiônico dimetil amida-2-
10 il)carbonil]-2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-
piridinil]metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol

RESUMO

"NOVAS PRÓ-DROGAS"

A presente invenção descreve novas pró-drogas de fórmula (I) ou seus sais, processo de preparação e usos das mesmas.



Formula-I