



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

(21) PI 1100318-9 A2



\* B R P I 1 1 0 0 3 1 8 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 18/02/2011  
(43) Data da Publicação: 21/05/2013  
(RPI 2211)

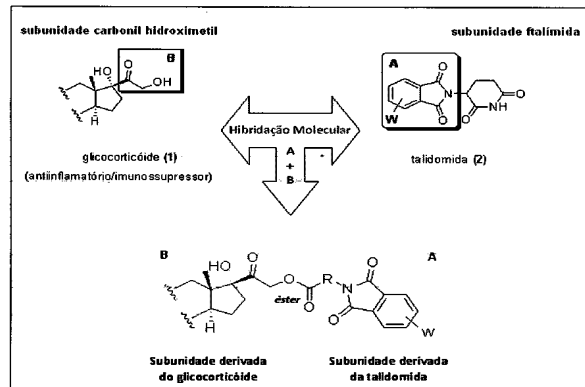
(51) *Int.Cl.*:  
C07D 209/48  
C07J 9/00  
A61K 31/4035  
A61K 31/573  
A61P 29/00

(54) **Título:** PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES (AIEs), COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO TAIS COMPOSTOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DE CARÁTER INFLAMATÓRIO.

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

(72) **Inventor(es):** CHUNG MAN CHIN, JEAN LEANDRO DOS SANTOS

(57) **Resumo:** PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES (AIEs), COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO TAIS COMPOSTOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DE CARATER INFLAMATÓRIO. A presente invenção se refere ao processo de obtenção de compostos derivados de anti-inflamatórios esteróides (AIEs) e de talidomida com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e imunossupressoras úteis no tratamento de processos inflamatórios. A presente invenção se refere também as composições farmacêuticas contendo tais compostos e seus usos na fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças inflamatórias principalmente aquelas relacionadas a processos inflamatórios crônicos.



PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE ANTI-  
INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES (AIEs), COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS  
CONTENDO TAIS COMPOSTOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE  
DOENÇAS DE CARÁTER INFLAMATÓRIO

5            Campo da invenção

A presente invenção se refere ao processo de obtenção de compostos derivados de anti-inflamatórios esteróides (AIEs) e de talidomida com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e imunossupressoras, úteis no tratamento de processos inflamatórios. A presente invenção se refere também as composições farmacêuticas contendo tais compostos e seus usos na fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças inflamatórias, principalmente aquelas relacionadas a processos inflamatórios crônicos.

15           Fundamentos da invenção

A inflamação é fundamentalmente uma resposta de proteção do organismo desencadeada por estímulos físicos, químicos e biológicos que podem gerar dor, edema e, em alguns casos, levar à disfunção do órgão ou tecido. O processo inflamatório divide-se em padrões agudos e crônicos. A inflamação aguda é caracterizada pelos fenômenos vasculares e exudativos e tem duração curta de horas ou dias. Geralmente, o processo inflamatório agudo é tratado com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Caso a inflamação não se resolva, pode ocorrer evolução para um quadro crônico. A inflamação crônica é caracterizada pelos fenômenos proliferativos, com formação de fibrose e tem duração de semanas, meses ou anos.

A inflamação crônica ocorre em situações de infecção persistente, exposição prolongada a determinadas

substâncias irritantes e reações autoimunes. Morfologicamente, o processo é caracterizado por infiltrados (edemas) inflamatórios gerados por células mononucleares (macrófagos, linfócitos e plasmócitos);  
5 destruição tecidual produzida pela persistência do agente agressor ou pelas células inflamatórias; e tentativa de reparo que produz tecido conjuntivo. As principais células presentes no foco inflamatório crônico são os macrófagos que são responsáveis pela produção de uma série de  
10 mediadores quimiotáticos e inflamatórios, além de citocinas.

Na inflamação crônica, a participação das citocinas pró-inflamatórias tem um papel importante na propagação e manutenção do quadro inflamatório. Entre as citocinas pró-  
15 inflamatórias produzidas pelos macrófagos ativados, se destacam a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é biossintetizado por monócitos, macrófagos ativados, células  
20 T e células *natural killer* (NK).

O TNF- $\alpha$  aumenta as propriedades quimiotáticas e é responsável pelo aumento da aderência de neutrófilos ao endotélio vascular devido ao estímulo para produção de moléculas de adesão. Ele estimula a produção de radicais  
25 livres e a síntese de outros mediadores inflamatórios como IL-1 e PGE<sub>2</sub>. O TNF- $\alpha$  também induz mudanças nas propriedades coagulantes e anticoagulantes e aumenta a síntese hepática de alguns reagentes de fase aguda. Ademais, TNF- $\alpha$  é um importante mediador da síndrome séptica e do choque  
30 endotóxico, sendo capaz de suprimir a biossíntese de

lipases lipoproteicas e enzimas lipogênicas em tecido adiposo, prejudicando o armazenamento de lipídeos nos adipócitos. A capacidade do TNF- $\alpha$  em alterar as propriedades anticoagulantes do endotélio vascular e  
5 induzir a atividade pró-coagulante na superfície celular do endotélio, estimulando a produção do fator de ativação de plaquetas (PAF), e aumentando a adesão leucocitária às células do endotélio vascular, resulta no aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, dificultando a circulação  
10 e, portanto, exacerbando a estase microvascular.

O TNF- $\alpha$  tem um papel importante na dor inflamatória aguda e crônica. Na dor aguda, o TNF- $\alpha$  sensibiliza neurônios nociceptivos indiretamente via indução de outras citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8,  
15 resultando na liberação de prostaglandinas. Na dor inflamatória crônica, parece ~~ocorrer participação do~~ receptor TNF-R1 ou TNF-p55.

Também existem relatos da importância do TNF- $\alpha$  na hiperalgesia periférica, e demonstrações que sua inibição  
20 está associada à redução da dor. O TNF- $\alpha$  parece também estar envolvido na dor neuropática, onde o aumento da concentração desta citocina está relacionado à piora dos quadros dolorosos.

A inibição dessa citocina tem sido utilizada como  
25 estratégia em diversas doenças como artrite reumatóide, lúpus, psoríase, doenças inflamatórias intestinais, tais como: doença de Chron, colite ulcerativa, doenças inflamatórias oculares tais como: uveíte, asma, câncer, hanseníase entre outras. O bloqueio pode ocorrer em  
30 diferentes níveis e ser realizado por macro ou

micromoléculas. Dentre os inibidores disponíveis na terapêutica destacam-se: anticorpos monoclonais (infliximab, etanercept, adalimumab) e as micromoléculas, representadas pelos fármacos estruturalmente relacionados à talidomida, como por exemplo, a lenalidomida.

A talidomida, utilizada como hipnótico e sedativo nos anos 50 e indicada para tratamento de enjoos matinais em mulheres grávidas, foi banida do mercado em 1960 por induzir teratogenicidade. Entretanto, esse fármaco renasceu em 1998 com aprovação do FDA para utilização em algumas doenças como mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica, hanseníase. Essas novas indicações ocorreram devido à descoberta de que a talidomida poderia inibir o TNF- $\alpha$  promovendo benefícios em doenças nas quais há um aumento exacerbado desta citocina pró-inflamatória.

Estudos da relação estrutura versus atividade da molécula de talidomida têm demonstrado a relevância da subunidade ftalimida tida como farmacofórica na inibição de TNF- $\alpha$ . Esses estudos mostraram ainda a irrelevância da subunidade glutamirídica nessa ação. A partir desse conhecimento, e utilizando as ferramentas da química farmacêutica e medicinal, é possível, mantendo o grupo farmacofórico primário, planejar estruturas bioativas na inibição de TNF- $\alpha$  desprovidas dos grupos toxicofóricos, responsáveis pelo efeito teratogênico.

Partindo dessa linha de raciocínio, é desejável o planejamento e estudo de novos análogos de talidomida uma vez que estes inibem de forma mais eficaz e segura o TNF- $\alpha$  constituindo assim uma alternativa ao tratamento de processos inflamatórios crônicos.

O tratamento dos processos inflamatórios ocorre majoritariamente com o uso de anti-inflamatórios que podem ser de natureza esteróide ou não. Estes são capazes de interferir no processo reacional de defesa do organismo de modo a minimizar o dano.

Os anti-inflamatórios esteróides (AIEs), conhecidos como glicocorticóides (GC), têm sido amplamente usados por sua potente atividade anti-inflamatória e imunossupressora desde a década de 50. Entre os AIEs se destacam:

10 hidrocortisona, dexametasona, triamcinolona, cortisona, prednisona, fludrocortisona, betametasona, metilprednisolona, prednisolona, flurandrenolida, fluocinolona, desonida, alclometasona, flumetasona, desoximetasona, beclometasona, budenosida, flunisolida, triamcinolona

15 acetona. Esses fármacos atuam inibindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos pela ação inibitória da fosfolipase A2, por meio da liberação do mediador protéico anti-inflamatório lipocortina-1. Os GCs afetam todos os tipos de reações inflamatórias desde as reações causadas

20 por patógenos invasores até as respostas imunes inadequadamente desenvolvidas como as observadas nas reações de hipersensibilidade ou na doença auto-imune. São ainda usados clinicamente para suprimir a rejeição de enxerto suprimindo o desencadeamento e a produção de uma

25 nova resposta imune mais eficaz do que a já desencadeada. Atuam em alvos celulares que regulam a expressão gênica e a biossíntese de proteínas via formação de complexos esteróide-receptor. Assim, podem reduzir a transcrição de várias enzimas/proteínas inflamatórias como a

30 ciclooxigenase-2 (COX-2), óxido nítrico sintase induzida

(iNOS) e algumas citocinas pró-inflamatórias.

Os diferentes GCs podem ser administrados por via oral, intravenosa, intramuscular, intranasal ou tópica e se diferenciam pelo perfil farmacocinético e farmacodinâmico, bem como por suas ações glicocorticóides ao invés das mineralocorticóides. Entre as ações dos glicocorticóides (GCs), destacam-se:

a) menor saída de neutrófilos dos vasos sanguíneos e redução da atividade dos neutrófilos e dos macrófagos, devido à transcrição diminuída dos genes dos fatores de adesão celular e das citocinas;

b) diminuição da ação das células T auxiliares e proliferação clonal reduzida de células T, principalmente através da transcrição diminuída dos genes da IL-2;

c) diminuição da função dos fibroblastos e, portanto, menor produção de colágeno e de glicosaminoglicanos;

d) redução da função dos osteoblastos e maior atividade dos osteoclastos;

e) produção diminuída de prostanóides, devido à expressão reduzida de COX-2;

f) redução na produção das citocinas: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e fatores de adesão celular;

g) redução na concentração plasmática de componentes do complemento;

h) redução na produção de óxido nítrico induzido;

i) menor liberação de histamina de basófilos; e

j) produção diminuída de IgG.

Os glicocorticóides são ainda usados para o tratamento de asma e doenças alérgicas, geralmente em associação com outros fármacos. Ademais, possuem importantes aplicações

imunossupressivas em transplante de órgãos. Nas condições de transplante de órgãos, os corticóides são usados em combinação com outros fármacos como os inibidores de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e os agentes antiproliferativos.

Ao longo dos anos, os derivados anti-inflamatórios esferoidais esterificados, disponíveis na terapêutica, têm sido modificados com a finalidade de obter um perfil farmacocinético mais apropriado, isto é:

10 a) formas mais lipossolúveis que possuam maior absorção e um perfil de liberação lento (prolongado) - geralmente usados na via de administração intramuscular;

b) formas mais hidrossolúveis para disponibilização de uso nas vias endovenosa ou intramuscular, principalmente em condições de emergência que devem ser tratadas com anti-inflamatórios esteróides.

~~A prednisona e a prednisolona são glicocorticóides (GCs) de ação intermediária e foram introduzidas na terapêutica um ano após a fludrocortisona. Estes foram mais~~  
20 ativos como agentes antireumáticos e antialergênicos, além de produzirem menos efeitos adversos indesejáveis. Estes fármacos apresentam disponibilidade de cerca de 80%, ligações a proteínas plasmáticas em alta porcentagem (90%) e meia vida plasmática que varia de 2-4 horas. Além disso,  
25 apresentam menor ação mineralocorticóide que a hidrocortisona.

São disponíveis cerca de 20 derivados ésteres de prednisolona cuja diferença fundamental esta centrada no perfil farmacocinético e/ou na farmacotécnica (com  
30 modificações de vias de administração). O éster butil

acetato de prednisolona, disponível apenas para uso como injetável, possui uma longa duração de ação devido à baixa solubilidade em água e à taxa lenta de hidrólise. Já a prednisolona fosfato sódica é um sal sódico solúvel em 5 água, com meia vida menor que 5 minutos devido a rápida hidrólise pelas fosfatases.

Estas estratégias utilizadas para modular o perfil farmacocinético e farmacotécnico dos anti-inflamatórios esteróides são denominadas de modificação molecular.

10 A modificação molecular é uma das estratégias utilizadas para a descoberta de novos fármacos. Ela consiste, basicamente, em, a partir do protótipo de estrutura e ação biológica conhecidas, sintetizar congêneres, análogos ou homólogos estruturais do mesmo, a 15 fim de alterar suas propriedades biofarmacêuticas. Entende-se por propriedades biofarmacêuticas as propriedades físico-químicas ou farmacêuticas e as biológicas. Através da modificação molecular pode-se descobrir o grupo(s) farmacofórico(s), isto é, a subunidade(s) da molécula do 20 fármaco responsável por sua atividade - e assim obter estruturas melhores que aquelas das quais derivam, seja em potência, toxicidade e especificidade, seja em duração, estabilidade e mesmo em relação ao custo de produção. O objetivo da modificação molecular é realizar transformações 25 químicas de princípios ativos conhecidos para obtenção de compostos com maior potência, melhor perfil de atividade específica, melhor segurança, formulação mais adequada ao manuseio pelos profissionais da saúde, e melhor aceitabilidade pelos pacientes.

30 A latenciação é a transformação do fármaco em uma

forma de transporte inativo, que in vivo, mediante reação química ou enzimática, libera a subunidade ativa no local de ação ou próxima a ele. A latenciação é uma importante estratégia para inserção de fármacos na terapêutica.

5 Os compostos obtidos por essa estratégia são denominados pró-fármacos. Dentre os pró-fármacos disponíveis na terapêutica, destacam-se o enalapril, omeprazol, sinvastatina e aciclovir, considerados blockbusters devido ao potencial mercadológico.

10 Pró-fármacos são planejados para superarem problemas farmacêuticos e farmacocinéticos associados com a molécula matriz, que caso contrário, poderia ter seu uso clínico limitado. Um grande número de barreiras pode limitar o uso clínico de um fármaco.

15 Na fase farmacêutica, relacionada à obtenção do medicamento, pode-se observar, dentre outras coisas, falta de solubilidade, estabilidade, e propriedades organolépticas indesejáveis. A solubilidade é muitas vezes alterada modulando a atividade do transportador pela  
20 introdução de grupamentos lipossolúveis ou hidrossolúveis. Esse tipo de alteração não altera a atividade intrínseca do fármaco após a liberação do transportador in vivo. A estabilidade, da mesma forma, pode ser modulada por efeitos eletrônicos e estéricos, auxiliando nas etapas de  
25 desenvolvimento farmacotécnico. As propriedades organolépticas também podem ser alteradas, mediante síntese do pró-fármaco que muitas vezes possui a capacidade de mascarar sabores desagradáveis.

É na fase farmacocinética, que a utilização da  
30 latenciação tem sido utilizada com mais interesse. Nesta

fase, leva-se em consideração, principalmente, a absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade dos fármacos. Assim, as etapas posteriores do desenvolvimento de um fármaco têm sido uma barreira a uma série de ligantes  
5 identificados pela estratégia de modelagem molecular. Muitos desses problemas farmacocinéticos podem ser resolvidos pela técnica de latenciação.

Durante o planejamento de um pró-fármaco, deve ser levado em consideração: a existência de grupos funcionais  
10 na molécula-matriz capazes de sofrer derivatização; a existência de mecanismos e/ou sistemas no organismo capazes de bioativar o pró-fármaco; a facilidade e simplicidade da síntese e purificação do pró-fármaco; a estabilidade química do pró-fármaco; a regeneração, in vivo da molécula  
15 matriz, em quantidades ideais; e a toxicidade do transportador e do pró-fármaco per se.

Em seguimento, são citados alguns documentos relacionados a esta tecnologia. Entretanto, todos possuem diferenças em relação ao processo e aos compostos que são  
20 objetos desta invenção.

O pedido de patente PI 0316240, depositado em 13/11/2003, correspondente à publicação internacional WO 2004/045579, descreve composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária de talidomida e seus sais, solvatos,  
25 hidratos ou clatratos farmaceuticamente aceitáveis. Tal pedido de patente também faz referência aos métodos de tratar e evitar lepra, doença de enxerto-versus-hospedeiro crônica, artrite reumatóide, sarcoidose, doença inflamatória do intestino e câncer, pelo emprego de novas  
30 formas de dosagem. Entretanto, neste documento não há

modificação na estrutura química da talidomida. Esta é no máximo derivatizada em respectivos sais a fim de alterar padrões de solubilidade.

A publicação internacional WO 97/37988 de 16/10/1997, 5 descreve alguns análogos de talidomida que inibem a angiogênese *in vivo* em humanos e animais. No WO 97/37988, foram inseridos transportadores inativos nos derivados da talidomida, tais como grupamentos alquílicos, ureídicos, guanidínicos e aminoácidos, a fim de alterar apenas 10 parâmetros farmacocinéticos. Os compostos resultantes na respectiva publicação citada não apresentam nenhuma relação com os compostos descritos nesta invenção. Nesse sentido, os derivados da talidomida descritos no WO 97/37988 não apresentam sinergismo de ação, antecipadamente tido como 15 benéfico nos compostos ora inventados e descritos, uma vez que observamos que a introdução de um antiinflamatório esteróide potencializa a ação antiinflamatória e imunossupressora.

A publicação internacional WO 97/45117 de 14/12/1997, 20 descreve pró-fármacos da talidomida com características físico-químicas diferenciadas, como por exemplo, melhor solubilidade. Os pró-fármacos são estruturas de dipeptídeos sempre terminadas em prolina, podendo ser caracterizados da seguinte forma: talidomida-X-prolina, onde X pode ser 25 diferentes aminoácidos que são considerados transportadores inativos. Os compostos deste documento não guardam semelhança com os propostos na presente invenção.

A presente invenção, utilizando a estratégia de latenciação, propõe a síntese de derivados de anti- 30 inflamatórios esteroidais (AIEs), mais especificamente

derivados de prednisolona, e derivados de talidomida na obtenção de pró-fármacos. As principais vantagens da tecnologia desenvolvida na invenção são de caráter farmacocinético e farmacodinâmico. Do ponto de vista

5 farmacodinâmico, a "associação" de duas subunidades com propriedades anti-inflamatórias e analgésicas provocam um sinergismo de ação, no sentido de aumentar a potência dessas atividades. Os compostos obtidos na presente invenção atuam por sinergismo de ação na inibição/modulação

10 de mediadores inflamatórios, principalmente do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Além disso, estes compostos ainda possuem propriedades imunomodulatórias, permitindo seu uso como imunossupressor em processos para evitar a rejeição de órgãos. Do ponto de vista farmacocinético, o

15 caráter mais lipofílico permite, como adotado previamente para ésteres de AIEs, sistemas de liberação lenta e sustentada dos fármacos, diminuindo assim, a necessidade de administrações múltiplas, facilitando a utilização e melhorando a adesão à terapia pelo paciente.

20 **Breve descrição da invenção**

A presente invenção tem como principal objetivo sintetizar e obter pró-fármacos derivados de anti-inflamatórios esteróides e derivados da talidomida com potencialidade nos efeitos anti-inflamatórios devido à

25 inibição/modulação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Os compostos (pró-fármacos) obtidos apresentam atividade anti-inflamatória e são potencialmente úteis no tratamento de doenças inflamatórias crônicas. A presente invenção também relata

30 composições farmacêuticas e usos contendo tais compostos.

**Breve descrição das figuras**

A figura 1 mostra o planejamento estrutural, de forma geral, e formação dos novos compostos a partir dos anti-inflamatórios esteróides e talidomida.

5 A Figura 2 mostra o edema das patas dos ratos induzido pela carragenina.

A Figura 3 mostra o edema das patas dos ratos induzido pela carragenina, na presença de prednisolona (padrão) e da prednisolona 5 obtida no exemplo 1.

10 **Descrição detalhada da invenção**

Esta invenção apresenta como característica inovadora a síntese de novos derivados anti-inflamatórios, desenhados a partir dos anti-inflamatórios esteróides protótipos, glicocorticóides (1) e talidomida (2), planejados racionalmente através da estratégia de hibridação molecular como inibidores da fosfolipase A2 e moduladores de TNF- $\alpha$  com melhorada atividade anti-inflamatória e/ou analgésica (Figura 1).

Os novos derivados foram obtidos em bons a excelentes rendimentos químicos, empregando-se metodologia sintética conforme descrita no esquema da figura 1, que se caracteriza por apresentar poucas etapas sintéticas, partindo-se de compostos comercialmente disponíveis, o que qualifica esta metodologia sintética para utilização industrial.

Os compostos da presente invenção foram planejados através de sínteses divergentes, utilizando reações clássicas como:

- Substituição Nucleofílica Regioseletiva;
- Adição Nucleofílica à Carbonila;

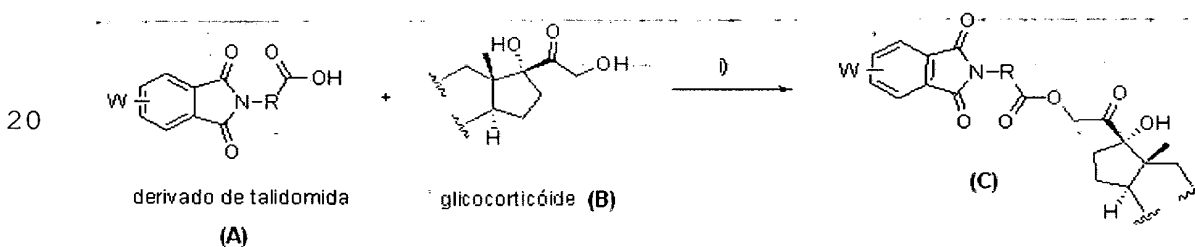
- Condensação para formação da imida.

Especificamente, o processo compreende as etapas de:

Preparação dos derivados de talidomida adequadamente funcionalizados através da condensação de aminas devidamente funcionalizadas ao anidrido ftálico usando ácido acético ou piridina como solventes. A obtenção destes compostos também pode ser obtida utilizando radiação em microondas doméstica em tempos inferiores ao obtidos pelo aquecimento convencional.

10 Substituição nucleofílica para obtenção dos ésteres utilizando agentes acoplantes (como por exemplo, dicitclohexilcarbodiimida - DCC) em solventes inertes (como por exemplo: diclorometano, clorofórmio, piridina) a baixas temperaturas em tempos variáveis.

15 Mais especificamente, os derivados de glicocorticóides (C) da presente invenção podem ser preparados conforme a rota sintética mostrada abaixo:



i) agente acoplante, solvente inerte, 0°C, 0.5-6 h (35-80%)

25 Os derivados de talidomida (A) são compostos que apresentam a formula estrutural mostrada na rota sintética acima:

Onde:

R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (fenila), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> onde n= 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,  
30 8 ou 9, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, NH, 2-hidroxi-fenila, 3-

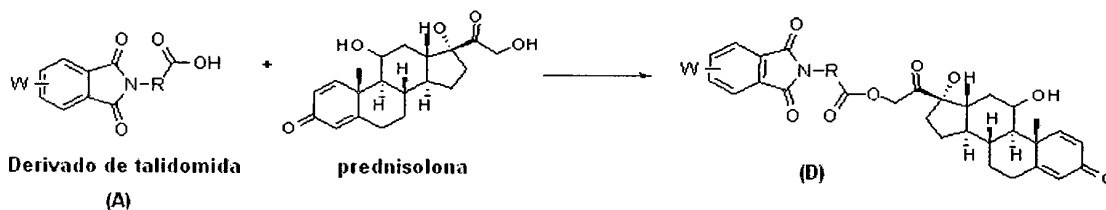
hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 2-hidroxibenzila, 3-  
 hidroxibenzila, 4-hidroxibenzila, 2-hidroxietilbenzila,  
 3-hidroxietilbenzila, 4-hidroxietilbenzila, benzila,  
 tiofeno, furano, pirrola, 2-hidroxipiridina, 3-hidroxipiridina,  
 5 4-hidroxipiridina, pirazina, pirimidina,  
 benzotiofeno, benzofurano, indol, quinolina, isoquinolina,  
 naftaleno, CH<sub>2</sub>-2-hidroxitiofeno, CH<sub>2</sub>-3-hidroxitiofeno,  
 CH<sub>2</sub>-2-hidroxifurano, CH<sub>2</sub>-3-hidroxifurano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-  
 hidroxitiofeno, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-3-hidroxitiofeno, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-hidroxifurano,  
 10 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-3-hidroxifurano, glutarimida, hidroximetil  
 glutarimida, succinilhidroximetilglutarimida,  
 ftalilhidroximetilftalimida, 2-amino-fenila, 3-amino-  
 fenila, 4-amino-fenila, 2-amino-benzila, 3-amino-benzila,  
 4-amino-benzila, 2-amino-etilbenzila, 3-amino-etilbenzila,  
 15 4-amino-etilbenzila, 2-amino-piridina, 3-amino-piridina,  
 4-amino-piridina, CH<sub>2</sub>-2-amino-tiofeno, CH<sub>2</sub>-3-amino-tiofeno,  
 CH<sub>2</sub>-2-amino-furano, CH<sub>2</sub>-3-amino-furano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-amino-  
 tiofeno, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-3-amino-tiofeno, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-amino-furano ou  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-3-amino-furano, 3-metil-2,6-dioxo-piperidina-1-il-  
 20 metil-propil ester;

W= H, (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-F; (4 e/ou 5 e/ou 6  
 e/ou 7)-Cl; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-Br; (4 e/ou 5 e/ou 6  
 e/ou 7)-NO<sub>2</sub>; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-NH<sub>2</sub>; (4 e/ou 5 e/ou 6  
 e/ou 7)-OH; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-OCH<sub>3</sub>; (4 e/ou 5 e/ou 6  
 25 e/ou 7)-OCF<sub>3</sub>; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-CF<sub>3</sub>; e

os glicocorticóides (B) selecionados são:  
 hidrocortisona, dexametasona, triamcinolona, cortisona,  
 prednisona, fludrocortisona, betametasona,  
 metilprednisolona, prednisolona, flurandrenolida,  
 30 fluocinolona, desonida, aclometasona, flumetasona,

desoximetazona, beclometazona, budesonida, flunisolida, triamcinolona acetona;

Limitando o glicocorticóide a prednisolona, chega-se a rota sintética utilizada para a síntese dos compostos da invenção. Tal rota de síntese é mostrada abaixo:



A seguir descreveremos, em detalhes, a síntese dos seguintes compostos:

**Exemplo 1** - (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaidro-11,17-diidroxi-17-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) acetil acetato-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona (**pró-fármaco de prednisolona - 5**);

15

**Exemplo 2** - (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaidro-11,17-diidroxi-17-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoato acetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona (**pró-fármaco de prednisolona - 8**);

20

**Exemplo 3** - (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaidro-11,17-diidroxi-17-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoato acetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona (**pró-fármaco de prednisolona - 11**);

**Exemplo 4** - (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaidro-11,17-diidroxi-17-(2-(1-(hidroximetil succinil)-2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolina-1,3-diona acetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona (**pró-fármaco de prednisolona - 15**);

25

30

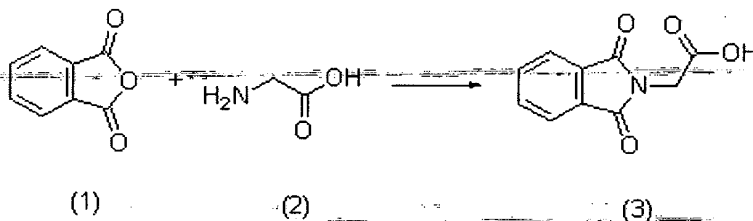
EXEMPLOS

Exemplo 1) Síntese do pró-fármaco derivado de prednisolona (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaidro-11,17-diidroxi-17-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il) acetil acetato-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a] fenantreno-3(10H)-ona (5)

a) Preparação do derivado ftalimídico ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acético (3)

O derivado ftalimídico ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acético (3) foi sintetizado conforme metodologia previamente descrita na literatura.

Reação



15

0,05 mol de anidrido ftálico (1), 0,05 mol de glicina (2), 30 mL de tolueno e 0,5 mL de trietanolamina foram adicionados em um balão de 125 mL, conectado a um dean stark sob refluxo. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa e aquecimento durante 4 horas. Após resfriamento da mistura reacional, o solvente orgânico foi evaporado à pressão reduzida e ao fim deste processo obtém-se um sólido branco. 75 mL de acetato de etila foram adicionados a este sólido branco e com a ajuda de um funil de separação, a fase orgânica foi lavada 4 vezes, com 40 mL de uma solução de HCl a 1M. Após o isolamento, adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e a fase orgânica foi evaporada à pressão reduzida fornecendo 1,95g de um pó branco (3) cuja fórmula molecular é C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N, PM=205,17,

30

RF=0,84 e PF= 187-193°C. O rendimento da reação foi de 79,5%.

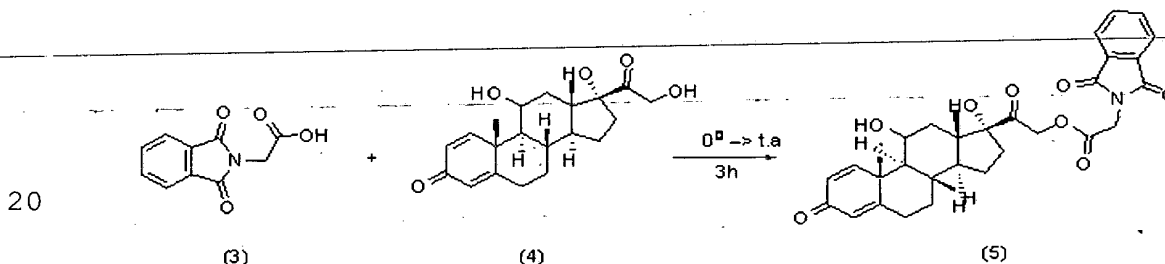
RMN  $H^1$  (300MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  7,81-7,90 (m; 4H); 4,4 (s; 2H) ppm.

5 RMN  $C^{13}$  (300MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  170; 168.3; 134.7; 131.1; 124.2; 39.1 ppm.

Infravermelho (pastilha de KBr):  $\nu$  C-H aromático= 3084  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-H alquílico (simétrico e assimétrico)= 2927 e 2850  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O imida (simétrico e assimétrico) = 1786  $cm^{-1}$  e 10 1717  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O ácido = 1697  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=C aromático = 1560  $cm^{-1}$  e 1450  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-N-C 1381  $cm^{-1}$ .

b) Preparação do pró-fármaco de prednisolona (5):  
(8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-11,17-diidroxio-17-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il) acetil acetato-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona

Reação



170 mg (0,83 mmol) do derivado ftalimídico ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acético (3) foram dissolvidos em 5 mL de diclorometano anidro, em um balão de 25 mL, conectado a um tubo com agente secante, formando uma solução que foi mantida a 0°C. 172 mg (0,83 mmol) de diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 11 mg (0,83 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) foram adicionados à referida solução. A mistura foi mantida sob agitação a 0°C durante 30 15 a 20 minutos. Após esse tempo, foram adicionados de 3 a

5 gotas de trietilamina e 300 mg (0,83 mmol) de prednisolona (4) à solução. A mistura foi mantida sob agitação durante 3 horas e acompanhada por cromatografia em camada delgada até indicar o término da reação, onde a fase móvel era uma mistura de acetato de etila e hexano, numa proporção de 8:2 e a fase estacionária era composta de sílica.

A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi diluído com cerca de 50 mL de diclorometano. Em um funil de separação, a fase orgânica foi lavada, 3 vezes, com cerca de 15 mL de solução de bicarbonato 0,02M. Após essa etapa, sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica. O produto foi filtrado e evaporado a pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica fornecendo 215 mg de um sólido branco (pró-fármaco de prednisolona (5)) cuja fórmula molecular é  $C_{31}H_{33}NO_8$ ;  $-PM=547,22$ ;  $-PF: 201^{\circ}-204^{\circ}C$ . O rendimento da reação foi de 47%.

RMN  $H^1$  (300 MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  7,81-7,90 (m; 4H); 7,32 (d; 1H); 6,14 (d; 1H); 5,91 (s; 1H); 5,2 (s; 2H); 4,94 (s; 2H); 3,3 (s; 1H); 2,56 (d; 2H); 1,8-2,1 (m; 7H); 1,43-1,49 (m; 4H); 1,36 (s; 3H); 0,9 (s; 3H) ppm.

RMN  $C^{13}$  (300 MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  211.1; 183.2; 170; 168.3; 157.1; 134.9; 130.5; 128; 124.2; 120.1; 89.8; 69.2; 65.3; 59.8; 50; 45.4; 40; 39.7; 37; 33.3; 32.1; 30.2; 29.7; 22; 19.8; 17.1 ppm.

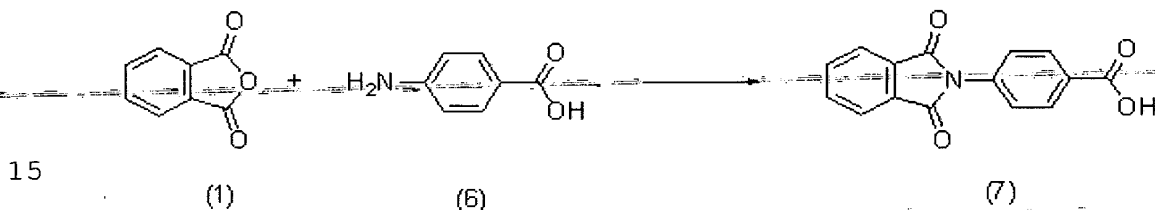
Infravermelho (pastilha KBr):  $\nu$  O-H =  $3327\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-H<sub>aromático</sub> =  $3084\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-H<sub>alquílico</sub> (simétrico e assimétrico) =  $2943$  e  $2850\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=O<sub>imida</sub> (simétrico e assimétrico) =  $1761\text{ cm}^{-1}$  e  $1705\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=O<sub>éster</sub> =  $1729\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=C<sub>aromático</sub> =  $1561\text{ cm}^{-1}$  e  $1452\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-N-C =  $1380\text{ cm}^{-1}$ .

Exemplo 2) Síntese do pró-fármaco derivado de prednisolona (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaiidro-11,17-diidroxí-17-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il) benzoato acetil -10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona (8)

a) A preparação do derivado ftalimídico ácido 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzóico (7)

O derivado ftalimídico 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzóico (7) foi sintetizado conforme metodologia previamente descrita na literatura.

Reação



1 g (7,29 mmol) de ácido *p*-aminobenzóico (6), 1 g (6,75 mmol) de anidrido ftálico (1) e 10 mL de ácido acético glacial foram adicionados em um balão de 25 mL. A mistura reacional foi aquecida a 120°C por 1 hora e agitada vigorosamente. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada e o sólido branco formado foi lavado com cerca de 60 mL de água gelada. Em seguida, o sólido obtido foi recristalizado em etanol 95% fornecendo 1,62 g de cristais de cor branca (7) cuja fórmula molecular é C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>, PM = 267 e PF = 250°C. O rendimento da reação foi de 91%.

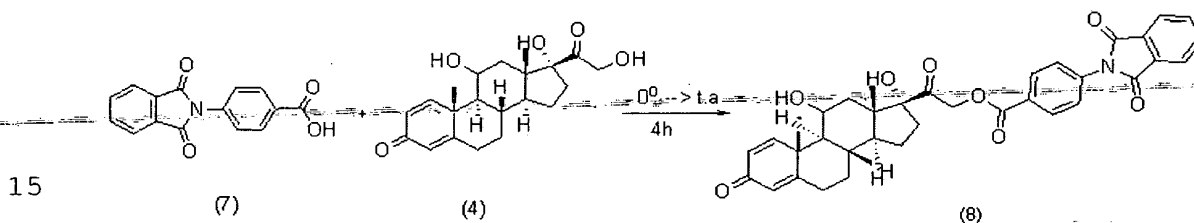
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO<sub>d6</sub>): δ 7,96 (m; H<sub>1</sub>e H<sub>2</sub>; 4H); 7,68 (dd; H<sub>3</sub> e H<sub>7</sub>; J<sub>orto</sub>= 8,1Hz; J<sub>meta</sub> = 2,1Hz; 2H); 7,55 (dd; H<sub>10</sub> e H<sub>6</sub>; J<sub>orto</sub>= 8,1Hz; J<sub>meta</sub> = 2,1Hz; 2H) ppm.

30 Infravermelho (pastilha de KBr): ν O-H = 3327 cm<sup>-1</sup>; ν

C-H aromático= 3084  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-H alquílico (simétrico e assimétrico)= 2927 e 2850  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=O imida (simétrico e assimétrico) = 1786  $\text{cm}^{-1}$  e 1717  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=O ácido = 1715  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=N furoxano = 1573  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  C=C aromático = 1560  $\text{cm}^{-1}$  e 1450  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-N-C 1381  $\text{cm}^{-1}$ .

b) Preparação do pró-fármaco de prednisolona (8):  
 (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-11,17-diidroxi-17-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzoato acetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona.

Reação



222 mg (0,83 mmol) do derivado ftalimídico ácido 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzóico (7) foram dissolvidos em 5 mL de diclorometano anidro, em um balão de 25 mL, conectado a um tubo com agente secante, formando uma solução que foi mantida a 0°C. 172 mg (0,83 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) e 11 mg (0,83 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) foram adicionados à referida solução. A mistura foi mantida sob agitação a 0°C durante 15 a 20 minutos. Após esse tempo, foram adicionados de 3 a 5 gotas de trietilamina e 300 mg (0,83 mmol) de prednisolona (4) à solução. A mistura foi mantida sob agitação durante 4 horas e acompanhada por cromatografia em camada delgada até indicar término da reação, onde a fase móvel era uma mistura de acetato de etila e hexano, numa

20

25

30

proporção de 6:4 e a fase estacionária era composta de sílica.

A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi diluído com cerca de 50 mL de diclorometano. Em um funil de separação, a fase orgânica foi lavada, 3 vezes, com cerca de 15 mL de solução de bicarbonato 0,02M. Após essa etapa, sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica. O produto foi filtrado e evaporado a pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica fornecendo 265 mg de um sólido branco (pró-fármaco de prednisolona (8)) cuja fórmula molecular é  $C_{36}H_{35}NO_8$ ; PM=609,66; PF: 188°-191°C. O rendimento da reação foi de 52,3%.

RMN  $H^1$  (300MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  7,87-7,96 (m; 4H); 7,57 (dd; 2H); 7,44 (dd; 2H) 6,3 (d; 1H); 6,14 (d; 1H); 6,01 (s; 1H); 5,54 (s; 2H); 4,94 (s; 2H); 3,3 (s; 1H); 2,56 (d; 2H); 1,8-2,1 (m; 7H); 1,43-1,49 (m; 4H); 1,36 (s; 3H); 1,07 (s; 3H) ppm.

RMN  $C^{13}$  (300MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  211.3; 183.1; 166; 167.3; 157.2; 135.1; 134.7; 131; 130.1; 129.8; 126.7; 128.2; 123.4; 120.3; 89.7; 69.1; 65.4; 59.6; 50.2; 45.4; 39.6; 37.2; 33; 32.2; 30.4; 29.5; 22; 19.6; 17.3 ppm.

Infravermelho (pastilha de KBr):  $\nu$  O-H = 3327  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-H aromático = 3084  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-H alquílico (simétrico e assimétrico) = 2927 e 2851  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O imida (simétrico e assimétrico) = 1772  $cm^{-1}$  e 1707  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O éster = 1734  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O cetona = 1707  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=C aromático = 1561  $cm^{-1}$  e 1452  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-N-C 1380  $cm^{-1}$ .

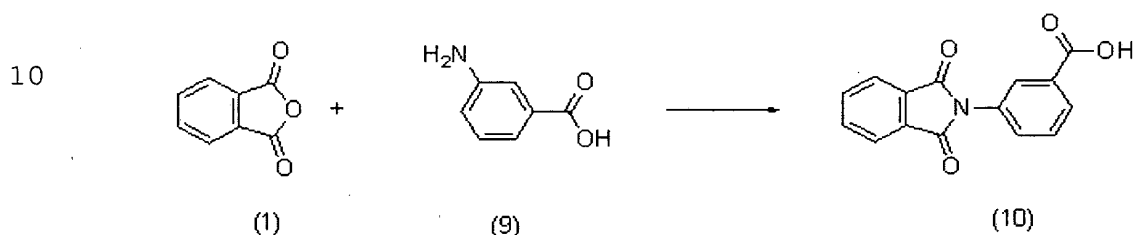
**Exemplo 3) Síntese do pró-fármaco derivado de prednisolona (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15, 16,17-decaidro-11,17-diidroxí-17-(3-(1,3-dioxoisindolin-**

**2-il)benzoato                      acetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]  
fenantreno-3(10H)-ona (11)**

a) Preparação do derivado ftalimídico ácido 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzóico (10)

5            O derivado ftalimídico 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzóico (10) foi sintetizado conforme metodologia previamente descrita na literatura.

Reação



15            1 g (7,29 mmol) de ácido *m*-aminobenzóico (9), 1 g (6,75 mmol) de anidrido ftálico (1) e 10 mL de ácido acético glacial foram adicionados em um balão de 25 mL. A mistura reacional foi aquecida a 120°C por 1 hora e agitada vigorosamente. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada e o sólido branco formado foi lavado com cerca de

20            60 mL de água gelada. Em seguida, o sólido obtido foi recristalizado em etanol 95% fornecendo 1,39 g de cristais de cor branca (10) cuja fórmula molecular é C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>, PM = 267 e PF = 250°C. O rendimento da reação foi de 78%.

25            RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO<sub>d6</sub>): δ 8,05 (H<sub>8</sub>; J<sub>meta</sub> = 1,5Hz; 1H); 8,01 (H<sub>6</sub>; J<sub>meta</sub> = 1,5Hz; 1H); 7,99 (m; H<sub>2</sub>; 2H); 7,92 (m; H<sub>1</sub>; 2H); 7,72 (H<sub>10</sub>; J<sub>orto</sub> = 7,75 Hz; J<sub>meta</sub> = 1,4Hz; 1H); 7,66 (H<sub>9</sub>; J<sub>orto</sub> = 7,92 Hz; 1H) ppm.

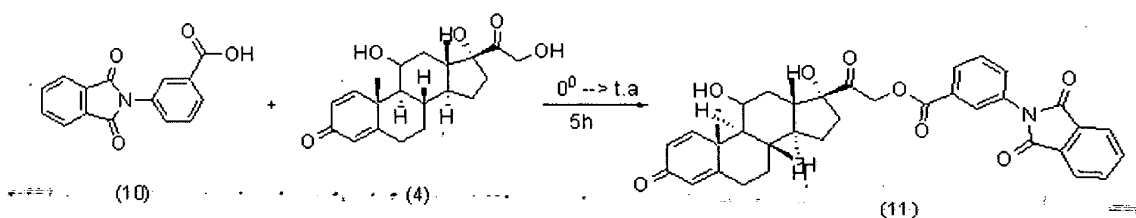
30            Infravermelho (pastilha de KBr): ν O-H = 3327 cm<sup>-1</sup>; ν C-H aromático = 3084 cm<sup>-1</sup>; ν C-H alquílico (simétrico e assimétrico) = 2927 e 2851 cm<sup>-1</sup>; ν C=O imida (simétrico e

assimétrico) =  $1786\text{ cm}^{-1}$  e  $1717\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu\text{ C=O éster} = 1734\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu\text{ C=O}_{\text{cetona}} = 1707\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu\text{ C=C aromático} = 1560\text{ cm}^{-1}$  e  $1450\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu\text{ C-N-C} = 1380\text{ cm}^{-1}$ .

b) Preparação do pró-fármaco de prednisolona  
 5 (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaihidro-11,17-diidroxil-17-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzoato acetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona (11).

Reação

10



15 222 mg (0,83 mmol) do derivado ftalimídico ácido 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il) benzóico (10) foram dissolvidos em 5 mL de diclorometano anidro, em um balão de 25 mL, conectado a um tubo com agente secante, formando uma  
 solução que foi mantida a  $0^{\circ}\text{C}$ . 172 mg (0,83 mmol) de  
 20 dicitclohexilcarbodiimida (DCC) e 11 mg (0,83 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) foram adicionados à referida solução. A mistura foi mantida sob agitação a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 15-20 minutos. Após esse tempo, foram adicionados de 3 a 5  
 25 gotas de trietilamina e 300 mg (0,83 mmol) de prednisolona (4) à solução. A mistura foi mantida sob agitação durante 5 horas e acompanhada por cromatografia em camada delgada até indicar o término da reação, onde a fase móvel era uma  
 mistura de acetato de etila e hexano, numa proporção de 6:4 e a fase estacionária era composta de sílica.

30 A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi

diluído com cerca de 50 mL de diclorometano. Em um funil de separação, a fase orgânica foi lavada, 3 vezes, com cerca de 15 mL de solução de bicarbonato 0,02M. Após essa etapa, sulfato de sódio anidro foi adicionado á fase orgânica. O produto foi filtrado e evaporado a pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica fornecendo 243 mg de um sólido branco (pró-fármaco de prednisolona (11)) cuja fórmula molecular é  $C_{36}H_{35}NO_8$ , PM=609,66; PF: 146°-149°C. O rendimento da reação foi de 48%.

10 RMN  $H^1$  (300MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  8,3 (s; 1H); 8,05 (d; 1H); 7,92-7,99 (m; 4H); 7,72 (d; 1H); 7,66 (dd; 1H) 6,3 (d; 1H); 6,12 (d; 1H); 6,02 (s; 1H); 5,53 (s; 2H); 4,92 (s; 2H); 3,31 (s; 1H); 2,58 (d; 2H); 1,81-2,19 (m; 7H); 1,43-1,49 (m; 4H); 1,36 (s; 3H); 1,09 (s; 3H) ppm.

15 RMN  $C^{13}$  (300MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  211.1; 183.2; 166; 167.3; 157.1; 134.4; 132.7; 131.2; 130.8; 128.7; 126.7; 125.5; 128; 123.8; 120.1; 119.9; 89.8; 69.2; 65.3; 59.8; 50; 45.4; 39.7; 37; 33.3; 32.1; 30.2; 29.7; 22; 19.8; 17.1 ppm.

20 Infravermelho (pastilha de KBr):  $\nu$  O-H = 3327  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-H aromático = 3084  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-H alquílico (simétrico e assimétrico) = 2927 e 2851  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O imida (simétrico e assimétrico) = 1772  $cm^{-1}$  e 1718  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O éster = 1734  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O cetona = 1707  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=C aromático = 1561  $cm^{-1}$  e 1452  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-N-C 1380  $cm^{-1}$ .

25 **Exemplo 4) Síntese do pró-fármaco derivado de prednisolona 8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaiidro-11,17-diidroxio-17-(2-(1-(hidroximetil succinil)-2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolina-1,3-diona acetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona.**

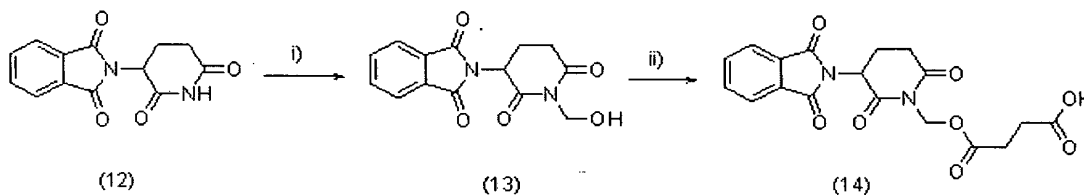
30 (15)

a) Preparação do derivado de talidomida: [3-(1,3-diidro-1,3-dioxo-2H-isoindolil-2-il)-2,6-dioxo-piperidina-1-il-metil]ester (14)

O derivado de talidomida: 3-(1,3-diidro-1,3-dioxo-2H-isoindolil-2-il)-2,6-dioxo-piperidina-1-il-metil]ester (14) foi sintetizado a partir do 2-(1-(hidroximetil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindoline-1,3-diona (13) conforme metodologia previamente descrita na literatura.

Reação

10



b) Preparação do 2-(1-(hidroximetil)-2,6-dioxo piperidin-3-il)isoindoline-1,3-diona (13)

15

1,29 g (50 mmol) de talidomida (12) foram suspensas em 10 mL de uma solução aquosa de formaldeído 35%. A suspensão foi mantida sob refluxo e constante agitação magnética até completa dissolução. O meio reacional foi resfriado e mantido em geladeira por alguns dias até cessar a formação de precipitado. O precipitado foi coletado por filtração e lavado com uma solução de formaldeído 3%, fornecendo 10,1 g de um produto sólido de cor branca (13), cuja formula molecular é  $C_{14}H_{12}N_2O_5$ ; PM=288,26 e PF: 165°C. O rendimento da reação foi de 70%.

20

25

RMN  $H^1$  (300 MHz;  $CDCl_3d_6$ ):  $\delta$  7,92-7,98 (m; 4H); 6,15 (t,  $J_{ab}=7.2$  Hz,  $J_{bc}=7.2$  Hz, 1H, OH); 5,5 (m, 1H,  $CHCH_2$ ); 5,1 (d,  $J_{ab}=7.2$  Hz, 2H,  $NCH_2OH$ ); 2,88-3.14 (m, 2H, H-5'); 2.17-2.69 (m, 2H, H-4') ppm.

30

Infravermelho (pastilha de KBr):  $\nu$  O-H = 3207  $cm^{-1}$ ;  $\nu$

C-H aromático= 3084  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-H alquílico (simétrico e assimétrico)= 2972 e 2851  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=O imida (simétrico e assimétrico) = 1782  $\text{cm}^{-1}$  e 1711  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=C aromático = 1560  $\text{cm}^{-1}$  e 1454  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-N-C 1380  $\text{cm}^{-1}$ .

5 c) Preparação do 3-(1,3-diidro-1,3-dioxo-2H-isoindolil-2-il)-2,6-dioxo-piperidina-1-il-metil]ester (14)  
475 mg do derivado 2-(1-(hidroximetil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (13), 330 mg do anidrido succínico, 30 mg de dimetilaminopiridina (DMAP),  
10 0,5 mL de trietilamina e aproximadamente 8,5 mL de diclorometano destilado foram colocadas em um balão de 125 mL, conectado a um tubo contendo agente secante. A mistura reacional foi mantida sob agitação na temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, a mistura reacional foi  
15 extraída 3 vezes com 50 ml de uma solução de ácido clorídrico-5% e 3 vezes com 50 ml de água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado em acetato de etila e recristalizado em etanol para fornecer  
20 um produto sólido (14) em rendimento de 68%.

RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3d_6$ ):  $\delta$  7.86-7.90 (m, 2H); 7.76-7.79 (m, 2H), 5.84, 5.88 (AB,  $J_{AB}=9.5$  Hz, 2H), 5.05-5.11 (m, 1H), 2.81-3.05 (m, 3H), 2.61-2.68 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.14-2.17 (m, 1H).

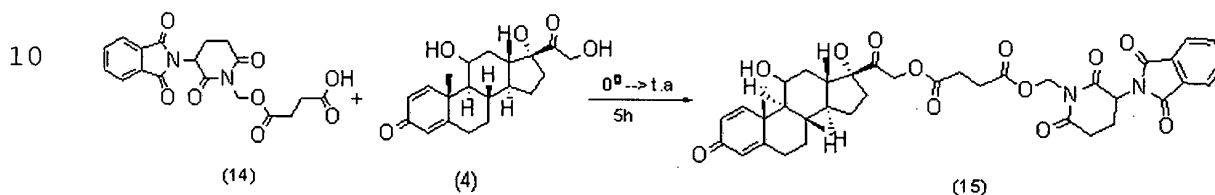
25 RMN  $\text{C}^{13}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3d_6$ ): 173; 171.1; 170.9; 169.1; 167; 134.9; 131.1; 124.1; 63.1; 49.3; 28.3; 31; 20.7.

Infravermelho (pastilha de KBr):  $\nu$  O-H = 3210  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-H aromático= 3084  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-H alquílico (simétrico e assimétrico)= 2990 e 2851  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=O imida (simétrico e  
30 assimétrico) = 1782  $\text{cm}^{-1}$  e 1711  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C=O imida éster =

1740;  $\nu$  C=O ácido = 1704;  $\nu$  C=C aromático = 1560  $\text{cm}^{-1}$  e 1454  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  C-N-C 1380  $\text{cm}^{-1}$ .

d) Preparação do pró-fármaco de prednisolona:  
 8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-  
 5 hidro-11,17-diidroxí-17-(2-(1-(hidroximetilsuccinil)-2,6-  
 dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona acetil-10,13-  
 dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona (15)

#### Reação



323 mg (0,83 mmol) do derivado de talidomida (3-(1,3-  
 15 diidro-1,3-dioxo-2H-isoindolil-2-il)-2,6-dioxo-piperidina-  
 1-il-metil]ester) (14) foram dissolvidos em 5 mL de  
 diclorometano anidro, em um balão de 25 mL, conectado a um  
 tubo com agente secante, formando uma solução que foi  
 mantida a 0°C. 172 mg (0,83 mmol) de  
 20 dicitlohexilcarbodiimida (DCC) e 11 mg (0,83 mmol) de  
 dimetilaminopiridina (DMAP) foram adicionados à referida  
 solução. A mistura foi mantida sob agitação a 0°C durante  
 15-20 minutos. Após esse tempo, foram adicionados de 3 a 5  
 gotas de trietilamina e 300 mg (0,83 mmol) de prednisolona  
 25 (4) à solução. A mistura foi mantida sob agitação durante 6  
 horas e acompanhada por cromatografia em camada delgada até  
 indicar o término da reação, onde a fase móvel era uma  
 mistura de acetato de etila e hexano, numa proporção de 8:2  
 e a fase estacionária era composta de sílica.

30 A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi

diluído com cerca de 50 mL de diclorometano. Em um funil de separação, a fase orgânica foi lavada 3 vezes com cerca de 15 mL de solução de bicarbonato 0,02M. Após essa etapa, sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica. O produto foi filtrado e evaporado a pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica fornecendo 250 mg de um sólido branco (pró-fármaco de prednisolona (15)) cuja fórmula molecular é  $C_{39}H_{42}N_2O_{12}$ ; PM=730,76; PF: 205°-210°C. O rendimento da reação foi de 41%.

10 RMN  $H^1$  (300MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  7,89-7,87 (m; 2H); 7,75-7,78 (m; 2H); 7,32 (d; 1H); 6,14 (d; 1H); 5,91 (s; 1H); 5,88 (s; 2H); 5,2 (s; 2H); 5,05 (m; 1H); 3,3 (s; 1H); 3.05-2,81 (m, 2H); 2,63-2,69 (m, 4H); 2,56 (d; 2H); 2,13-2,18 (2H; m); 1,8-2,1 (m; 7H); 1,43-1,49 (m; 4H); 1,36 (s; 3H); 15 0.9 (s; 3H) ppm.

RMN  $C^{13}$  (300MHz;  $CDCl_3d$ ):  $\delta$  211.1; 183.2; 171; 171.2; 170.8; 169.2; 167.1; 157.1; 134.9; 131.1; 128; 123.7; 120.1; 89.8; 69.2; 65.3; 63.1; 59.8; 50; 49.4; 45.4; 39.7; 37; 33.3; 32.1; 31.1; 30.2; 29.7; 28.2; 22; 20.8; 19.8; 20 17.1 ppm.

Infravermelho (pastilha de KBr):  $\nu$  O-H = 3210  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-H aromático = 3084  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-H alquílico (simétrico e assimétrico) = 2990 e 2851  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O imida (simétrico e assimétrico) = 1782  $cm^{-1}$  e 1711  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=O imida éster = 25 1740;  $\nu$  C=O<sub>cetona</sub> = 1707  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C=C aromático = 1560  $cm^{-1}$  e 1454  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  C-N-C 1380  $cm^{-1}$ .

## 2) Metodologias usadas para os ensaios farmacológicos e Resultados obtidos.

a) Ensaio de contorção abdominal induzida por ácido acético

30

A atividade analgésica periférica dos compostos foi avaliada no modelo de contorção abdominal induzida por ácido acético 0,6%. Neste ensaio, os animais são pré-tratados com os compostos dos exemplos 1, 2, 3 ou 4 por via oral na concentração de 100 µmol/kg (0,1 mL/20g) ou com o fármaco padrão dipirona (v.o.; 100 µmol/kg (0,1 mL/20g). No grupo controle negativo, é administrado por via oral suspensão de goma arábica 5%. Após 1 hora da administração das substâncias, é injetada, por via intraperitoneal, uma solução de ácido acético 0,6% (0,1mL/10g camundongo) e registra-se durante 30 minutos o número de contorções. A diminuição do número de contorções está relacionada à atividade analgésica periférica dos compostos, e é expressa pela fórmula:

$$15 \quad \% \text{ atividade analgésica} = (n-n')/100n \quad (1)$$

Onde:

$n$  = média do número de contorções do grupo controle (goma arábica 5%);

$n'$  = média do número de contorções do grupo teste (compostos)

#### Preparo das substâncias

Todas as substâncias foram preparadas em suspensão de goma arábica 5% na dose de 100 µmol/Kg. A goma arábica 5% não apresentou atividade analgésica e teve o mesmo número de contorções da solução salina (resultados não mostrados).

#### Análise Estatística

Os níveis de significância entre os grupos experimentais e o controle foram feitos utilizando-se o Teste de Tukey. Os valores foram considerados significativos quando  $*P < 0,05$ . Os resultados foram

expressos como média  $\pm$  erro padrão da média.

#### Resultados obtidos

A Tabela 1 indica o número de contorções abdominais de camundongos induzidas por ácido acético e a porcentagem de proteção pela prednisolona e seus derivados (exemplos 1-4) na concentração de 100  $\mu$ mol/kg por via oral (n = 6, média  $\pm$  desvio padrão).

Tabela 1

Tratamento	Número de contorções (média)	% proteção
controle	48,5 $\pm$ 2,3	-
prednisolona	34 $\pm$ 1,4	29,9
Exemplo 1 (prednisolona 5)	26,2 $\pm$ 1,3*	46
Exemplo 2 (prednisolona 8)	31,3 $\pm$ 2,2*	35,5
Exemplo 3 (prednisolona 11)	31,8 $\pm$ 0,7*	34,5
Exemplo 4 (prednisolona 15)	30,5 $\pm$ 2,7*	37,1

A Tabela 1 mostra que a prednisolona na dose de 100  $\mu$ mol/kg apresentou uma porcentagem de inibição de 29,9% das contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6%. Os Exemplos 1-4 apresentaram porcentagem de proteção variável entre 34,5-46%.

Estes dados permitem inferir que a subunidade ftalimídica derivada da talidomida presente nos Exemplos 1-3 contribuiu para aumentar a atividade analgésica investigada. No Exemplo 4, a talidomida foi derivatizada a fim de obter um pró-fármaco recíproco unidos pela presença de um agente espaçador. Neste último caso, observa-se que a porcentagem de proteção foi de 37,1%, aumentando em 7% a atividade analgésica da prednisolona neste modelo.

**b) Ensaio de Edema na pata de rato induzido por carragenina**

A injeção de carragenina na pata de rato Wistar causa edema e inflamação local que pode ser evidenciado pelo aumento da espessura da pata do rato. O pré-tratamento com compostos que possuem atividade anti-inflamatória diminuem  
5 o edema e a inflamação causada pela administração de carragenina.

Os compostos da presente invenção foram administrados  
1 hora antes da inoculação do agente irritante (carragenina) nas patas dos animais.

10 O acompanhamento da inflamação e da atividade anti-inflamatória dos compostos da invenção foi realizado através de medições da espessura, em milímetros, da pata do rato.

O grupo controle recebeu por via subplantar, nas patas  
15 posteriores, o agente químico irritante (carragenina) e, ~~por via oral, solução salina.~~

~~As patas posteriores foram medidas antes dos~~  
tratamentos e de hora em hora, durante 6 horas após a  
administração da carragenina, através de espessímetro, para  
20 determinação dos volumes das mesmas (em mm). Os resultados foram expressos pela diferença entre as leituras das patas antes e após os tratamentos.

#### Análise Estatística

Os níveis de significância entre os grupos  
25 experimentais e o controle foram feitos utilizando-se o Teste de Tukey. Os valores foram considerados significativos quando  $*P < 0,05$ . Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média.

#### Resultados obtidos

30 Só foi avaliado o pró-fármaco derivado de prednisolona

mais ativo na avaliação da atividade analgésica (Exemplo 1) na concentração de 100  $\mu\text{mol/kg}$ .

A Figura 2 mostra a atividade anti-inflamatória da prednisolona no modelo usado. Foi administrado nos animais, por via intraplantar, 0,1 mL de carragenina por pata na concentração de 2 mg/mL. Na pata direita foi administrado somente a carragenina e na pata esquerda foi administrado também, por via intraplantar, 0,1 mL de uma solução salina a 0,9%. Como teste, se utilizou prednisolona 100  $\mu\text{mol/kg}$ , administrado por via oral 1 hora antes da administração da carragenina.

A Figura 3 mostra a atividade anti-inflamatória do Exemplo 1 no modelo usado em comparação com a carragenina (controle inflamação) e a prednisolona usada como fármaco controle na dose de 100  $\mu\text{mol/kg}$ . Conforme se pode visualizar, o exemplo 1 apresentou atividade anti-inflamatória significativa quando comparado a carragenina e a prednisolona usada como fármaco controle. A atividade anti-inflamatória do exemplo 1 é observada a partir da segunda hora e apresenta diferença significativa em relação a prednisolona até a sexta hora. A Figura 3 mostra que a introdução da subunidade ftalimídica derivada da talidomida aumentou a atividade anti-inflamatória do composto no modelo de inflamação usado, isso significa que o maior efeito anti-inflamatório é possivelmente decorrente de um sinergismo de ação entre as duas subunidades presentes no exemplo 1 planejado como pró-fármaco.

### **c) Teste de lesão gástrica**

A fim de caracterizar o perfil de lesão gástrica causado pelos novos derivados anti-inflamatórios, foi

medida a extensão das lesões causadas pela administração dos anti-inflamatórios.

5 A ulcerogênese gástrica foi verificada nos mesmos animais dos grupos utilizados para o modelo de edema de pata.

Após 6 horas das leituras das patas, os animais sofreram eutanásia em CO<sub>2</sub>, e tiveram seus estômagos removidos, abertos no sentido da maior curvatura e lavados com salina.

10 Através da exposição da mucosa, foi observada sua coloração e integridade. No caso da existência de lesões, estas foram contadas e medidas, segundo o índice de ulcerogênese gástrica (I.U.G.), que obedece a critérios numéricos para a classificação das lesões da mucosa

15 gástrica. As lesões menores que 1 mm recebem o número 1; as lesões entre 1,5 e 2,5 mm recebem o número 2; as lesões entre 2,5 e 3,5 mm recebem o número 3; as lesões entre 3,5 e 4,5 mm recebem o número 4 e as lesões maiores que 4,5 mm recebem o número 5. Os resultados obtidos foram reportados

20 como médias  $\pm$  E. P. M.

#### Análise Estatística

Os níveis de significância entre os grupos experimentais e o controle foram feitos utilizando-se o Teste de Tukey. Os valores foram considerados

25 significativos quando  $*P < 0,05$ . Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média.

#### Resultados obtidos

No ensaio de ulcerogênese gástrica realizado com o composto do exemplo 1 não foi observado gastroulceração.

30 Efeito adverso comum em muitos anti-inflamatórios,

principalmente aqueles inibidores da ciclooxigenase.

Os compostos da invenção podem ser administrados em uma variedade de formas de dosagem, por exemplo, oralmente, na forma de tabletes, cápsulas, açúcar ou tabletes cobertos  
5 de filme, soluções líquidas ou suspensões; via retal na forma de supositórios; parenteralmente, isto é via intramuscular, ou por infusão ou injeção intravenosa e/ou intratecal e/ou intraespinal.

A presente invenção também inclui composições  
10 farmacêuticas compreendendo tais compostos derivados dos anti-inflamatórios esteróides, ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em associações com um excipiente farmacêuticamente aceitável (o qual pode ser um carreador ou diluente).

15 As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção são normalmente preparadas seguindo métodos convencionais e são administrados na forma farmacêutica apropriada. Por exemplo, as formas farmacêuticas orais sólidas podem conter juntas com o composto ativo,  
20 diluentes, isto é: lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, isto é: sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio, e/ou glicóis de polietileno; agentes de ligação, por exemplo: amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose,  
25 carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona; agentes desagregantes, como por exemplo: amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido ou sódio; misturas efervescentes; corantes; açucars; agentes umectantes tais como lectina, polisorbatos, laurilsulfatos; e, em geral,  
30 substâncias inativas farmacologicamente e não tóxicas

usadas em formulações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas da presente invenção podem ser manufaturadas por meio de mistura, granulação, prensagem em pastilha, cobertura de açúcar, ou processos de revestimento de filme, todos já amplamente conhecidos e utilizados.

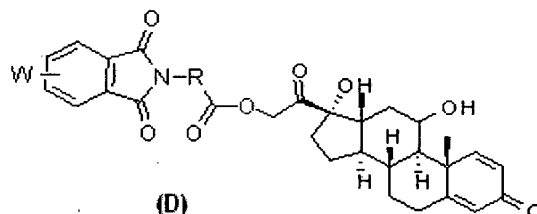
As dispersões líquidas para administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões. Os xaropes podem conter como carreador, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manita e/ou sorbitol. As suspensões e as emulsões podem conter como carreador, por exemplo, uma goma natural, agar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose, ou álcool polivinílico.

As suspensões ou soluções para injeção intramusculares podem conter, juntas com o composto ativo, um carreador farmacêuticamente aceitável, isto é, água estéril, óleo de oliva, oleato de etila, glicóis, isto é propileno glicol, e se desejado, associado a uma quantidade apropriada de hidrocloreto de lidocaína. As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter como carreador, por exemplo, água estéril ou preferencialmente eles podem estar na forma de soluções salina estéril, aquosa, isotônica ou eles podem conter como carreador propileno glicol.

Os supositórios podem conter juntamente com o composto ativo um carreador farmacêuticamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, polioxietileno de sorbitano, surfactante de éster de ácido graxo ou lecitina.

## REIVINDICAÇÕES

1. Compostos anti-inflamatórios e imunossupressores caracterizados por possuírem fórmula geral:



Onde:

10 R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (fenila), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> onde n= 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,  
 8 ou 9, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, NH, 2-hidroxi-fenila,  
 3-hidroxi-fenila, 4-hidroxi-fenila, 2-hidroxi-benzila,  
 3-hidroxi-benzila, 4-hidroxi-benzila, 2-hidroxi-etil  
 benzila, 3-hidroxi-etilbenzila, 4-hidroxi-etilbenzila,  
 15 benzila, tiofeno, furano, pirrola, 2-hidroxi-piridina,  
 3-hidroxi-piridina, 4-hidroxi-piridina, pirazina,  
 pirimidina, benzotiofeno, benzofurano, indol, quinolina,  
 isoquinolina, naftaleno, CH<sub>2</sub>-2-hidroxi-tiofeno, CH<sub>2</sub>-3-  
 hidroxi-tiofeno, CH<sub>2</sub>-2-hidroxi-furano, CH<sub>2</sub>-3-hidroxi-  
 20 furano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-hidroxi-tiofeno, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-3-hidroxi-tiofeno,  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-hidroxi-furano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-3-hidroxi-furano,  
 glutarimida, hidroximetil glutarimida,  
 succinilhidroximetilglutarimida,  
 ftalilhidroximetilftalimida, 2-amino-fenila, 3-amino-  
 25 fenila, 4-amino-fenila, 2-amino-benzila, 3-amino-benzila,  
 4-amino-benzila, 2-amino-etilbenzila, 3-amino-etilbenzila,  
 4-amino-etilbenzila, 2-amino-piridina, 3-amino-piridina,  
 4-amino-piridina, CH<sub>2</sub>-2-amino-tiofeno, CH<sub>2</sub>-3-amino-tiofeno,  
 CH<sub>2</sub>-2-amino-furano, CH<sub>2</sub>-3-amino-furano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-amino-  
 30 tiofeno, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-3-amino-tiofeno, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-amino-furano,

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-3-amino-furano ou 3-metil-2,6-dioxo-piperidina-1-il-metil-propil ester; e

W= H, (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-F; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-Cl; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-Br; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-NO<sub>2</sub>; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-NH<sub>2</sub>; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-OH; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-OCH<sub>3</sub>; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-OCF<sub>3</sub>; (4 e/ou 5 e/ou 6 e/ou 7)-CF<sub>3</sub>.

2. Composto anti-inflamatório, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que W é hidrogênio e R é CH<sub>2</sub>.

3. Composto anti-inflamatório, de acordo com a reivindicação 1 e 2, caracterizado pelo fato de que o composto é o (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaidro-11,17-diidroxio-17-(2-(1,3-dioxoiso indolin-2-il)acetilacetato-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona, isto é pró-fármaco de prednisolona (5).

4. Composto anti-inflamatório, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que W é hidrogênio e R é C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> na posição para.

5. Composto anti-inflamatório, de acordo com a reivindicação 1 e 4, caracterizado pelo fato de que o composto é o (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaidro-11,17-diidroxio-17-(4-(1,3-dioxoiso indolin-2-il)benzoatoacetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona, isto é pró-fármaco de prednisolona (8).

6. Composto anti-inflamatório, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que W é hidrogênio e R é C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> na posição meta.

7. Composto anti-inflamatório, de acordo com a reivindicação 1 e 6, caracterizado pelo fato de que o composto é o (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaiidro-11,17-diidroxio-17-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzoatoacetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona isto é pró-fármaco de prednisolona (11).

8. Composto anti-inflamatório, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que W é hidrogênio e R é 3-metil-2,6-dioxo-piperidina-1-il-metil-propil ester.

9. Composto anti-inflamatório, de acordo com a reivindicação 1 e 8, caracterizado pelo fato de que o composto é o (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decaiidro-11,17-diidroxio-17-(2-(1-(hidroximetil succinil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona acetil-10,13-dimetil-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3(10H)-ona isto é pró-fármaco de prednisolona (15).

10. Processo de preparação do composto conforme definido na reivindicação 1 caracterizado por compreender as etapas de:

- a) dissolver, em um balão de 25 mL, o derivado de talidomida (A) em 5 ml de diclorometano anidro;
- b) manter a solução formada a 0°C;
- 25 c) adicionar 172 mg (0,83 mmol) de dicitlohexilcarbodiimida (DCC) e 11 mg (0,83 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) à referida solução;
- d) agitar a 0°C a mistura obtida durante 15-20 minutos;
- 30 e) adicionar de 3 a 5 gotas de trietilamina e 300 mg

(0,83 mmol) de prednisolona à solução;

f) agitar a mistura obtida na etapa e) por um período de 3 a 6 horas e acompanhar por cromatografia em camada delgada o termino da reação, onde a fase móvel é uma  
5 mistura de acetato de etila e hexano numa proporção variando de 6-8:2-4 e a fase estacionaria é silica;

g) filtrar a mistura reacional e diluir o filtrado com 50 mL de diclorometano;

h) lavar 3 vezes, em um funil de separação, a fase  
10 orgânica com 15 mL de solução de bicarbonato 0,02M;

i) adicionar sulfato de sódio anidro á fase orgânica;

j) filtrar, evaporar e purificar o produto obtido na  
etapa i) para obter um sólido branco que é o pró-fármaco de  
prednisolona.

15 11. Processo, de acordo com a reivindicação 10,  
caracterizado pelo fato de que quando o derivado de  
~~talidomida (A) for o ácido 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)~~  
acético (composto 3), o pró-fármaco de prednisolona obtido  
será o composto da reivindicação 3.

20 12. Processo, de acordo com a reivindicação 10,  
caracterizado pelo fato de que quando o derivado de  
talidomida (A) for o ácido 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)  
benzóico (composto 7), o pró-fármaco de prednisolona obtido  
será o composto da reivindicação 5.

25 13. Processo, de acordo com a reivindicação 10,  
caracterizado pelo fato de que quando o derivado de  
talidomida (A) for o ácido 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)  
benzóico (composto 10), o pró-fármaco de prednisolona  
obtido será o composto da reivindicação 7.

30 14. Processo, de acordo com a reivindicação 10,

caracterizado pelo fato de que quando o derivado de talidomida (A) for o (3-(1,3-diidro-1,3-dioxo-2H-isoindolil-2-il)-2,6-dioxo-piperidina-1-il-metil]ester) (composto 14), o pró-fármaco de prednisolona obtido será o  
5 composto da reivindicação 9.

15. Composição farmacêutica caracterizada por compreender qualquer um dos compostos das reivindicações 3, 5, 7 ou 9 ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis em associação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

10 16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por estar nas formas de apresentação sólida, líquida ou de supositório.

~~17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizada pelo fato de que, quando na forma de apresentação sólida, o excipiente farmacêuticamente aceitável é um diluente, um lubrificante, um agente de ligação, um agente desagregante, uma mistura efervescente, um corante, um açúcar ou um agente umectante.~~

18. Composição farmacêutica, de acordo com a  
20 reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o diluente é selecionado a partir do grupo que consiste de lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata.

19. Composição farmacêutica, de acordo com a  
25 reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o lubrificante é selecionado a partir do grupo que consiste de sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio, e/ou glicóis de polietileno.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a  
30 reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o agente

de ligação é selecionado a partir do grupo que consiste de amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o agente desagregante é selecionado a partir do grupo que consiste de amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido ou sódio.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o agente umectante é selecionado a partir do grupo que consiste de lectina, polisorbatos, laurilsulfatos.

~~23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizada pelo fato de que, quando na forma de apresentação líquida, a composição é um xarope, uma emulsão ou uma suspensão.~~

~~24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o xarope contém como carreador, uma sacarose ou uma sacarose com glicerina e/ou manita e/ou sorbitol.~~

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que a suspensão e a emulsão contém como carreador uma goma natural, agar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose, álcool polivinílico ou solução salina estéril, aquosa, isotônica.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o carreador ainda é água estéril, óleo de oliva, oleato de etila, propileno glicol, opcionalmente associado ao

hidrocloreto de lidocaína.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizada pelo fato de que, quando na forma de supositório, o carreador é selecionado a partir do grupo que consiste de manteiga de cacau, polietileno glicol, polioxietileno de sorbitano, surfactante de éster de ácido graxo ou lecitina.

28. Uso de qualquer um dos compostos conforme definido nas reivindicações 3, 5, 7 ou 9 caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de processos inflamatórios crônicos.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que os processos inflamatórios crônicos são oriundos de uma série de enfermidades tais como artrite reumatóide, lúpus, psoríase, doenças inflamatórias intestinais, doenças inflamatórias oculares entre outras.

FIGURA 1

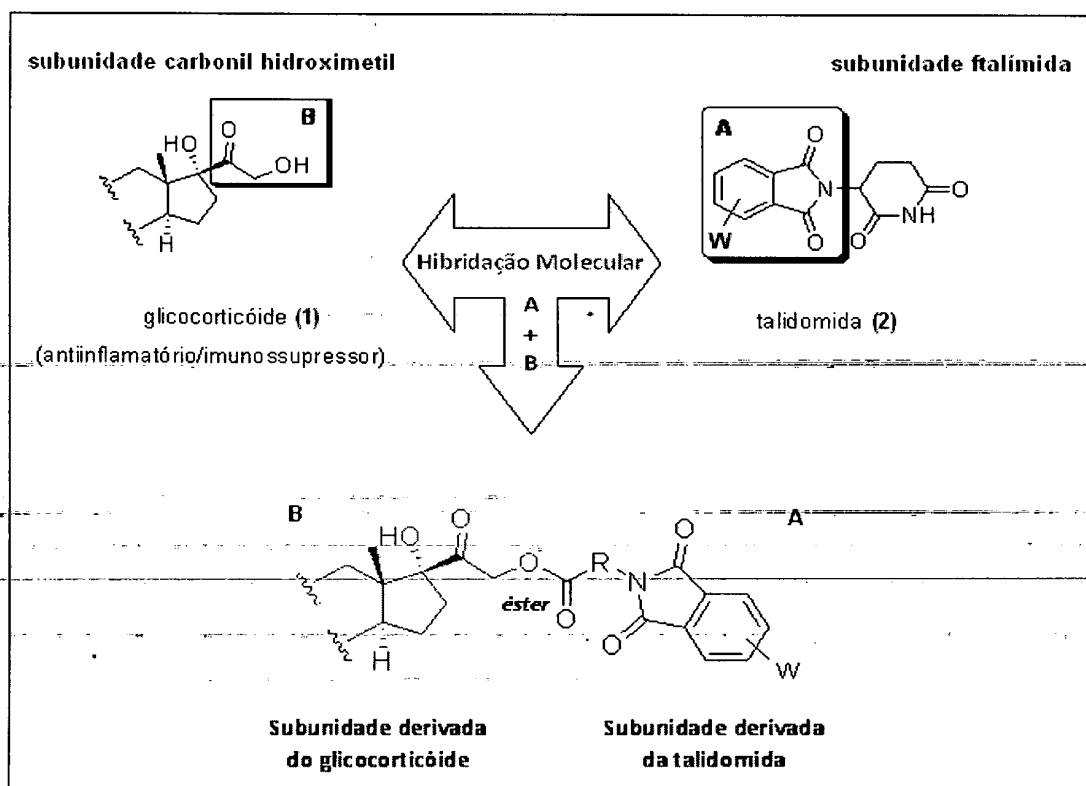


FIGURA 2

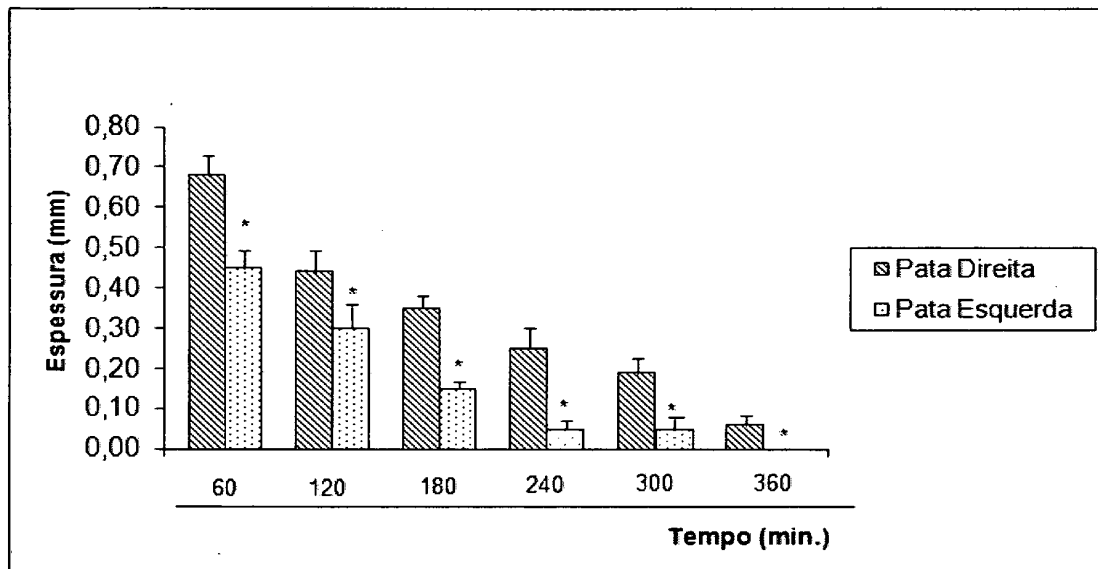
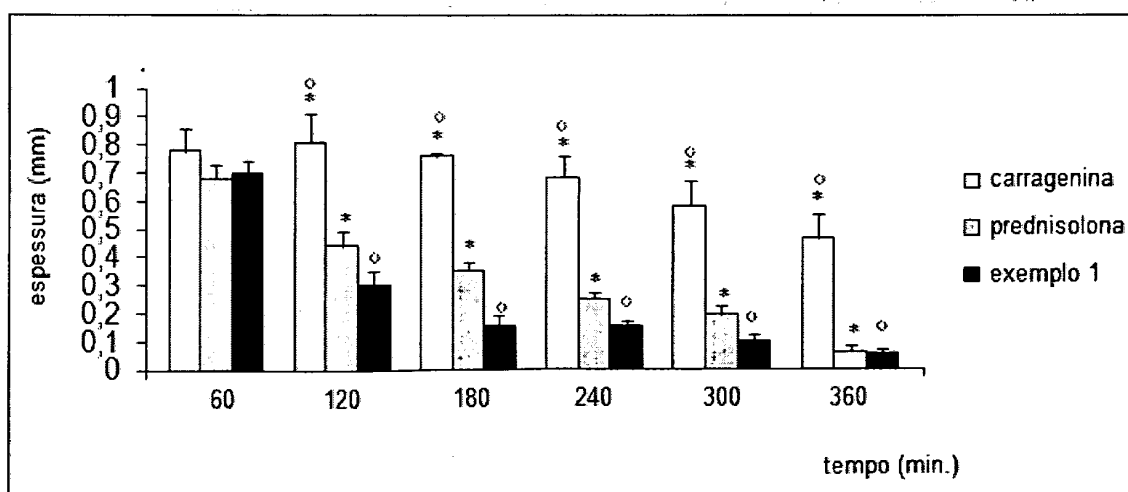


FIGURA 3



Resumo

**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE ANTI-  
INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES (AIEs), COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS  
CONTENDO TAIS COMPOSTOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE  
5 DOENÇAS DE CARÁTER INFLAMATÓRIO**

A presente invenção se refere ao processo de obtenção de compostos derivados de anti-inflamatórios esteróides (AIEs) e de talidomida com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e imunossupressoras úteis no tratamento de  
10 processos inflamatórios. A presente invenção se refere também as composições farmacêuticas contendo tais compostos e seus usos na fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças inflamatórias principalmente aquelas relacionadas a processos inflamatórios crônicos.