



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

(21) PI 1003050-6 A2



(22) Data de Depósito: 04/08/2010

(43) Data da Publicação: 25/03/2014

(RPI 2255)

(51) Int.Cl.:

C07C 233/01

C07C 231/00

C07D 231/10

C07D 261/06

A61K 31/165

A61K 31/415

A61K 31/42

A61P 25/04

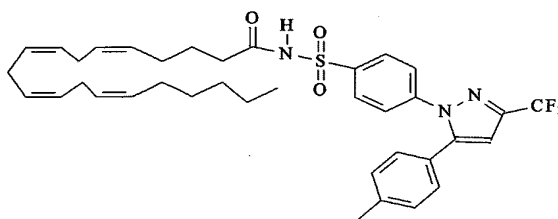
A61P 25/00

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO SUBSTITUÍDOS COM ANÁLOGOS DE COXIBES PARA TRATAMENTO DE DOR

(73) Titular(es): Universidade Federal de Minas Gerais

(72) Inventor(es): André Augusto Gomes Faraco, Janetti Nogueira de Francischi, Patricia Paiva Lima, Rafael Machado Rezende, Webster Glayser Pimenta dos Reis

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO SUBSTITUÍDOS COM ANÁLOGOS DE COXIBES PARA TRATAMENTO DE DOR. A presente invenção descreve a obtenção de compostos derivados do ácido araquidônico substituídos com análogos de coxibes e seus sais para tratamento de dor. A invenção compreende ainda, composições farmacêuticas que contenham compostos derivados do ácido araquidônico substituídos com análogos de coxibes, seus sais e excipientes farmacêuticamente aceitáveis para o tratamento de dor. Os analgésicos compreendidos pela invenção podem ser utilizados isoladamente ou em associação com outros analgésicos, para alívio de dores de caráter leve, moderado ou severo.



COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO SUBSTITUÍDOS COM ANÁLOGOS DE COXIBES PARA TRATAMENTO DE DOR

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção descreve a obtenção de compostos derivados do ácido araquidônico substituídos com análogos de coxibes e seus sais para
5 tratamento de dor. A invenção compreende ainda, composições farmacêuticas que contenham compostos derivados do ácido araquidônico substituídos com análogos de coxibes, seus sais e excipientes farmacêuticamente aceitáveis para o tratamento de dor.

10 Os analgésicos compreendidos pela invenção podem ser utilizados isoladamente ou em associação com outros analgésicos, para alívio de dores de caráter leve, moderado ou severo.

ESTADO DA TÉCNICA

Drogas antiinflamatórias não esteroidais tradicionais, cujo principal
15 exemplo é a aspirina, constituem um dos grupos de medicamentos mais utilizados no mundo (Vane JR, Botting RM (1998). Mechanism of action of antiinflammatory drugs. Int J Tissue React. 20(1):3-15).

Entre elas, destacam-se no Brasil além da aspirina, o diclofenaco, o meloxicam, a indometacina, entre muitos outros. Tais medicamentos, que
20 passaram a ser identificados pela sigla "AINES", apresentam em geral, três propriedades farmacológicas comuns a cada uma delas: as propriedades antiinflamatória, analgésica e antipirética. A propriedade antiinflamatória inclui, por exemplo, a redução do inchaço; a analgesia está relacionada com o alívio da dor leve a moderada, em geral associada com inflamação, e a propriedade
25 anti-térmica está relacionada com a redução da febre.

Embora sintetizada e lançada no mercado consumidor da Alemanha em 1897, o modo pelo qual a aspirina atua como medicamento antiinflamatório, analgésico e antipirético só começou a ser desvendado a partir da década de 70, cujo registro mais emblemático se encontra no trabalho publicado na revista
30 *Nature* pelo Professor John Vane da Inglaterra, em 1971. (Vane JR (2000). The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *Journal of*

Physiology and Pharmacology **51(4)**: 573-586. Vane JR (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature New Biology* **231**: 232-235).

No trabalho supracitado, foi demonstrado que a aspirina inibia a síntese
5 de prostaglandinas, um grupo de compostos formados endogenamente durante a inflamação, que hoje se sabe, constitui o principal responsável pelo aparecimento de inflamação e dor inflamatória. O alvo da ação da aspirina e de seus correlatos farmacológicos no organismo compreende uma família de enzimas denominadas ciclooxigenases (COXs), presentes em praticamente
10 todas as células do organismo, que transformam um componente da membrana celular, normalmente inativo, em substâncias com ampla atividade biológica, denominadas “prostaglandinas”. A aspirina e análogos, portanto, ao interagirem com as COXs, inibem a síntese de prostaglandinas, cuja consequência funcional varia de acordo com o tipo celular envolvido.

Diferentemente do que ocorre durante a inflamação, as prostaglandinas
15 são sintetizadas continuamente no organismo em baixas concentrações, contribuindo para a manutenção da homeostase, especialmente no trato gastrointestinal, e nos rins. Também são produzidas pelas plaquetas, sendo chamadas nesse caso, tromboxanas. Quando ocorre lesão ou alteração
20 celular, prostaglandinas passam a ser sintetizadas em quantidades cada vez maiores, dependendo do grau da lesão, levando ao aparecimento dos sinais e sintomas inflamatórios. Portanto, é o aumento de prostaglandinas no local da inflamação que vai ocasionar os efeitos deletérios associados a ela.

Em decorrência do modo de ação, a aspirina e seus análogos, ao serem
25 utilizados para inibir a síntese de prostaglandinas na inflamação, provocam efeitos benéficos, aliviando a inflamação. Porém, esses efeitos benéficos são também acompanhados de efeitos desagradáveis relacionados com o estômago e os rins, por exemplo, sendo nesse caso, denominados efeitos colaterais ou adversos.

30 A partir da década de 90 no século passado, o conhecimento sobre o mecanismo de ação dos AINES começou a mudar, tendo sido demonstrado pela primeira vez que existia a possibilidade de se encontrarem diferentes tipos

de ciclooxigenases nas diferentes células do organismo que, no entanto, produziam as mesmas prostaglandinas já conhecidas (Fu Ji-Yi, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P (1990). The induction and suppression of Prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. The Journal of Biological Chemistry 265(28): 16737-16740).

As ciclooxigenases (COXs) passaram a ser identificadas como 1 e 2, ou constitutiva e induzida, respectivamente, e se observou que o tipo 2 era a principal forma de COX presente nas células inflamadas, enquanto a COX 1 era encontrada em todas as células “normais”. Os farmacologistas logo deduziram que poderiam ser desenvolvidos medicamentos que só inibissem a COX 2, dessa forma não afetando a necessária síntese de prostaglandinas envolvidas na função normal do organismo, devida à COX 1.

Em seguida, foram sintetizados os primeiros medicamentos seletivos para a COX 2, cujo grupo foi denominado “coxibes” (da sigla inglesa: *selective cyclooxygenase 2 inhibitors*) que foram introduzidos rapidamente no mercado mundial, a partir de 1999, incluindo o Brasil (Penning, T.B.; Talley, J.J.; Bertenshaw, S.R.; Carter, J.S.; Collins, P.W.; Docter, S.; Graneto, M.J.; Lee, L.F.; Malecha, J.W.; Miyashiro, J.M.; Rogers, R.S.; Rogier, D.J.; Yu, S.S.; Anderson, G.D.; Burton, E.G.; Cogburn, J.N.; Gregory, S.A.; Koboldt, C.M.; Perkins, W.E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A.W.; Zhang, Y.Y.; Isakson, P.C. 1997. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). *J. Med. Chem.*, 40: 1347-1365,; Chan C-C, Boyce S, Brideau C, Charleson S, Cromlish W, Ethier D, Evans J, Ford-Hutchinson AW, Forrest MJ, Gauthier JY, Gordon R, Gresser M, Guay D, Kargman S, Kennedy B, Leblanc Y, Leger S, Mancini J, O'Neill GP, Ouellet M, Patrick D, Percival MD, Perrier H, Prasit P, Rodger I, Tagari P, Therien M, Vickers P, Visco D, Wang Z, Webb J, Wong E, Xu L-J, Young RN, Zamboni R, Riendeau D, 1999. Rofecoxib [Vioxx, MK-0966; 4-(4'-Methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and Biochemical profiles. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 290: 551-560).

Os primeiros inibidores seletivos de COX 2 comercializados foram o celecoxibe e o rofecoxibe, liberados pelo FDA (Food and Drug Administration) para uso no tratamento crônico da artrite reumatóide e osteoartrite. Esses compostos constituíram sucesso de vendas, sendo seguidos no Brasil pelo etoricoxibe, valdecoxibe, e mais recentemente, o lumiracoxibe, este último tendo sido introduzido em 2005. (Shi S, Klotz U. (2008). Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. Eur. J. Clin. Pharmacol 64(3): 233-252). Outros coxibes para uso veterinário também foram desenvolvidos.

Porém, o FDA nos Estados Unidos e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), no Brasil, proibiram a venda do rofecoxibe e do valdecoxibe (FUNK, C.D.; FITZGERALD, G.A. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. J. Cardiovasc. Pharmacol. 50:470-479, 2007).

A retirada destes fármacos do mercado deveu-se principalmente ao risco de doenças cardiovasculares, como infarto cardíaco e morte repentina (DIEPPE, P.A. et al. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. Br. Med. J. 329:867-8, 2004. SARAIVA, J.F.K. COX-2 Risco Cardiovascular: efeito molécula ou classe dependente? Phaoenix Comunicação Integrada, São Paulo: 1-5, 2007).

Francischi et al (2002) demonstraram que os compostos celecoxibe e rofecoxibe se mostraram excelentes analgésicos em um modelo padrão de inflamação e dor inflamatória, o modelo da carragenina injetada na pata de ratos. Nesse trabalho observou-se que os referidos compostos apresentaram atividade analgésica na mesma faixa de doses utilizadas em humanos, um comportamento peculiar para drogas que pertencem tradicionalmente ao grupo da aspirina, que em geral, requerem maiores doses nesse tipo de animal, considerando-se o mesmo modelo experimental. Também se observou que em comparação com os AINES tradicionais utilizados para estudo do efeito analgésico, no caso a indometacina e o piroxicam, o alívio da dor foi maior com os coxibes testados, o que se denominou “hipoalgesia” no citado trabalho. Além disso, somente nas maiores doses utilizadas é que o efeito antiinflamatório aparecia. (Francischi JN, Chaves CT, Moura ACL, Lima AS,

Rocha OA, Ferreira-Alves DL, Bakhle YS (2002). Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) induce hypoalgesia in a rat paw model of inflammation. *Br J Pharmacol* 137: 837-844).

Posteriormente França et al. (2006) demonstraram que um inibidor seletivo de COX 1 (o composto (SC560) não causava hypoalgesia, e que um antagonista opióide, impedia o desenvolvimento de hypoalgesia induzida por três coxibes utilizados (o celecoxibe, o rofecoxibe, e o composto experimental SC236). Além disso, animais tolerantes à morfina também não apresentavam hypoalgesia, se tratados também com o celecoxibe (França DS, Ferreira-Alves DL, Duarte ID, Ribeiro MC, Rezende RM, Bakhle YS, Francischi JN (2006). Endogenous opioids mediate the hypoalgesia induced by inhibitors of cyclooxygenase-2 in rat paws treated with carrageenan. *Neuropharmacology* 51: 37-43).

Em conjunto, esses resultados sugeriram que a analgesia eficiente associada com o uso de coxibes se devia a liberação de opióides endógenos.

Mais recentemente, mostrou-se que antagonistas opióides utilizados periférica ou centralmente em ratos, bloquearam a hypoalgesia ao celecoxibe, conforme descrito nos trabalhos indicados a seguir (Correa, JD; Paiva-Lima, P.; Rezende, RM; Dos Reis, WP; Ferreira-Alves, DL; Bakhle, YS; Francischi, JN. Peripheral mu-, kappa- and delta-opioid receptors mediate the hypoalgesic effect of celecoxib in a rat model of thermal hyperalgesia *Life Sci.* 2010, 86:951-956); (Rezende, RM. Um novo mecanismo de ação para explicar as ações analgésicas centrais do celecoxibe: envolvimento dos sistemas opióide e canabinóide endógenos. 2010. Tese defendida junto ao curso de pós-graduação em ciências biológicas: fisiologia e farmacologia. ICB/UFMG, Belo Horizonte, MG).

Dados da literatura vêm mostrando que a ativação de receptores canabinóides leva à síntese e liberação de opióides endógenos (Corchero J, Avila MA, Fuentes JA, Manzaneres J, 1997. Delta 9-tetrahydrocannabinol increases prodynorphin and proenkephalin gene expression in the spinal cord of the rat. *Life Sciences* 61: L39-L43). Ibrahim et al. (2005) demonstraram a liberação de beta-endorfina por queratinócitos da pele de ratos após a ativação

de receptores CB2 (agonista canabinóide) na pata de ratos (Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, Davar G, Makriyannis A, Vanderah TW, Mata HP, Malan TP Jr, 2005. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci* **102**(8): 3093-3098).

Adicionalmente, foi administrado no sistema nervoso central de ratos, um inibidor da enzima FAAH (Fatty Acid Hydrolase), que está envolvida com o metabolismo dos canabinóides endógenos (Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB, 1996. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* 384(6604): 83-87).
 Esse mesmo inibidor, o URB597, administrado subcutaneamente ½ h antes do celecoxibe, preveniu de maneira dose-dependente o aparecimento de hipoalgesia (Rezende, RM. Um novo mecanismo de ação para explicar as ações analgésicas centrais do celecoxibe: envolvimento dos sistemas opióide e canabinóide endógenos. 2010. Tese defendida junto ao curso de pós-graduação em ciências biológicas: fisiologia e farmacologia. ICB/UFMG, Belo Horizonte, MG).

Uma forma de verificar se haveria um componente inibidor de COX 2 importante para a ação hipoalgésica do celecoxibe, foi utilizado o OSU03012, um análogo químico, desprovido de atividade inibitória sobre COX 2 (JOHNSON, A.J.; SMITH, L.L.; ZHU, J. et al. A novel celecoxib derivative, OSU03012, induces cytotoxicity in primary CLL cells and transformed B-cell lymphoma cell line via a caspase- and Bcl-2-independent mechanism. *Blood* v. 105 n.6. p. 2504-2509., 2005; ZHU, J. et al. From the Cyclooxygenase - 2 Inhibitor Celecoxib to a Novel Class of 3-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase-1 Inhibitors. *Cancer Research*. v. 64. p. 4309 – 4318. Jun, 2004; KUCAB, J.E. et al. Celecoxib analogues disrupt Akt signaling, which is commonly activated in primary breast tumours. *Breast Cancer Research*. v. 7. n. 5. p. 796 – 807. 2005).

De fato, o OSU03012 injetado tanto central quanto periféricamente causou hipoalgesia semelhante à observada após a administração do celecoxibe, o que funcionou como importante evidência de que a inibição de

COX 2 não contribui, especificamente, para o efeito hipoalgésico observado após sua administração.

O pedido de patente PI 0802850-8 relata o uso do composto OSU 03012 e seus derivados para o tratamento de condições dolorosas em mamíferos
5 (uso humano e veterinário), e suporta o argumento de que o mecanismo hipoalgésico dos coxibes não envolve a inibição de COX-2.

As patentes US5760068, US5466823, US5563165 descrevem classes de compostos pirazolil benzeno sulfonamidas, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos para uso no tratamento de inflamação e desordens
10 relacionadas. A patente EP0418845 descreve novos derivados pirazóis e seus sais farmaceuticamente aceitáveis com atividade antiinflamatória, analgésica e antitrombótica.

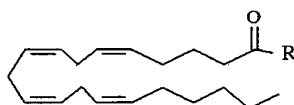
Entretanto, nenhuma das patentes supracitadas descrevem os derivados de coxibes abordados neste pedido, bem como o seu uso como analgésico.

15 Mesmo que efeitos indesejáveis a determinados medicamentos sejam raros, ainda assim é importante a manutenção da pesquisa científica de novas classes de medicamentos que visem tratar pacientes que sentem dor, como exemplificado pelo caso dos pacientes que se tornam tolerantes ao analgésico morfina. Sendo assim, para os portadores de patologias crônicas dolorosas
20 uma alternativa de tratamento pode significar melhoria da qualidade de vida e conseqüente redução da ocorrência de co-morbidades.

Os derivados de coxibes abordados nesse pedido podem ser utilizados isoladamente ou em associação com outros analgésicos no tratamento da dor de caráter leve, moderado ou severo, em que outros analgésicos, de eficácia
25 comprovada, não surtiram o efeito desejado.

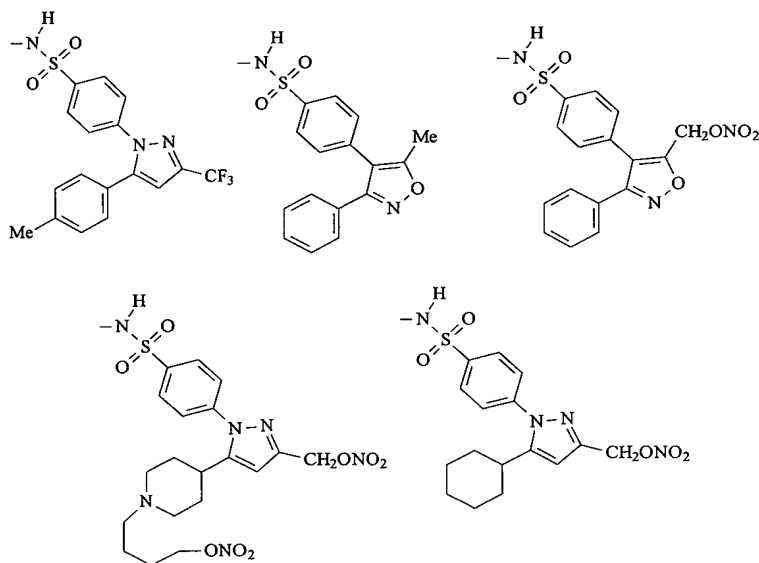
DESCRIÇÃO DETALHADA DA TECNOLOGIA

A presente invenção descreve a obtenção de compostos derivados do ácido araquidônico substituídos com análogos de coxibes e seus sais para tratamento de dor, apresentando a seguinte fórmula estrutural:



5

onde R é selecionado do grupo compreendendo:



A invenção compreende ainda, composições farmacêuticas que contêm compostos derivados do ácido araquidônico substituídos com análogos de coxibes, seus sais e excipientes farmacêuticamente aceitáveis para o tratamento de dor.

10

Os analgésicos compreendidos pela invenção podem ser utilizados isoladamente ou em associação com outros analgésicos, para alívio de dores de caráter leve, moderado ou severo.

15

As composições padrões podem ser líquidas, sólidas ou semi-sólidas. Sendo que as preparações líquidas podem se apresentar na forma de solução, xarope, elixir, suspensão, emulsão, tintura ou enema. As semi-sólidas na forma

de géis, pomadas, cremes ou pastas e as sólidas na forma de cápsulas, comprimidos, drágeas ou pastilhas.

Exemplos de excipientes incluem metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxoetilcelulose, carboximetilcelulose, polímeros derivados do ácido acrílico e metacrílico, polietilenoglicóis, vaselina sólida, parafina sólida, lanolina, óleos
5 vegetais, óleo mineral, álcool cetílico, álcool esterílico, álcool cetosteárilico, monoestearato de glicerila, cera de ésteres cetílicos, cera autoemulsificante não iônica e aniônica e laurilsulfato de sódio, para formas farmacêuticas semi-sólidas.

10 Aglutinantes, desintegrantes, diluentes, lubrificantes, tensoativos, como celulose, lactose, amido, manitol, estearato de magnésio, talco, dióxido de silício coloidal, óxido de magnésio e caulim, para preparações sólidas.

Para formas farmacêuticas líquidas podem ser utilizados solubilizantes e tensoativos, tais como glicerina, propilenoglicol e sacarose.

15 Os excipientes também podem conter quantidades menores de aditivos como substâncias que aumentam a isotonicidade e estabilidade química de conservantes, quelantes e estabilizantes. Exemplos dessas substâncias incluem tampão fosfato, tampão bicarbonato e tampão Tris, timerosal, m- ou o-cresol, formalina, álcool benzílico, parabenos, EDTA, BHA, BHT; além de
20 edulcorantes, corantes e aromatizantes.

Essas composições podem ser administradas via intramuscular, intravenosa, tópica, oral, inalatória ou como dispositivos que possam ser implantados ou injetados.

A presente invenção pode ser mais bem entendida através dos
25 seguintes exemplos, não limitantes de tecnologia:

EXEMPLO 1: SÍNTESE DO ARAQUIDONOIL-CELECOXIBE (AACX)

Diante dos dados disponíveis na literatura, postulou-se que o celecoxibe precisaria gerar um metabólito endógeno com a participação da FAAH, que seria o responsável final pela ativação dos receptores canabinóides,
30 culminando com a liberação de beta-endorfina no local da inflamação. Embora a FAAH metabolize a anandamida, quando os reagentes (no caso, o celecoxibe e o ácido araquidônico) se encontram em maiores concentrações que o

produto, a FAAH pode agir de forma inversa, isto é, sintetizar o produto (Deutsch DG; Ueda N; Yamamoto S. The fatty acid amide hydrolase (FAAH). 2002 Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids; 66(2-3): 201-10.). Dessa forma, o celecoxibe administrado pela via icv (intracerebroventricular) e o outro
5 reagente, o ácido araquidônico (AA) teria suas concentrações aumentadas no SNC devido ao processo inflamatório induzido pela carragenina. Assim, ambos compostos, o celecoxibe e o AA, poderiam se conjugar pela ação da FAAH, formando um novo produto capaz de ativar os receptores canabinóides, à similaridade ao que acontece após a síntese endógena da anandamida.
10 Baseando-se na molécula dos canabinóides endógenos anandamida e 2-araquidonoil-glicerol, que são formados pela combinação do ácido araquidônico (AA) com a etanolamina ou glicerol, respectivamente, foi sintetizado o araquidonoil-celecoxibe (Figura 1). Admitiu-se, portanto, que esse metabólito seria o responsável pelos efeitos antinociceptivos do celecoxibe através de
15 ação agonista sobre o sistema canabinoidérgico, culminando no desenvolvimento de hipoalgesia.

Para a síntese do composto araquidonoil celecoxibe foram adicionados em um sistema isento de umidade (balão acoplado a um tubo de cloreto de cálcio e sob agitação magnética, 100 mg (0,25 mmol) de celecoxibe, e 20 mL de acetona
20 anidra. Em seguida, foi adicionada a solução obtida pela mistura de 100 mg (0,33 mmol) de ácido araquidônico e 68 mg de dicicloexilcarbodiimida (0,33 mmol) em 20 mL de acetona anidra. A agitação magnética foi mantida por 10 horas. O acompanhamento da reação foi feito por intermédio CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico a 15 % p/v,
25 seguido de aquecimento em estufa). O solvente foi eliminado em evaporador rotatório. Ao resíduo obtido, adicionou-se acetona, o que levou à formação de um precipitado. Filtrou-se e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório, levando novamente à obtenção de um resíduo, que foi purificado por intermédio de CCS. O produto foi eluído com hexano/acetato de etila 7:3, obtendo-se 100 mg (0,15
30 mmol) de um óleo viscoso.

O produto foi caracterizado pelos espectros no IV (Figura 2) e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) (Figura 3) e de carbono

treze (^{13}C) (Figura 4).

No espectro no Infravermelho do derivado araquidonoilcoxibe observam-se as bandas características tanto da molécula do celecoxibe quanto do ácido araquidônico. Além destas, é possível observar uma banda característica do estiramento NH do grupo sulfonamida ligado ao grupo carbonila do ácido araquidônico. No espectro de RMN ^{13}C e ^1H é possível observar a existência dos sinais de carbono e hidrogênios característicos dos grupos araquidonoila e celecoxibe. Além destes, observa-se um deslocamento paramagnético do carbono carbonílico e do hidrogênio sulfonamidico dos grupos araquidonoila e benzenossulfonamida, respectivamente.

EXEMPLO 2: ATIVIDADE ANALGÉSICA

Teste 1: Modelo de hiperalgesia induzida pela carragenina em ratos

A hipoalgesia induzida pelo AACX foi mensurada após administração intracerebroventricular (icv) e intraplantar (ipl) em ratos injetados com carragenina. (Di Rosa, M. (1972). Biological properties of the carrageenan. J. Pharm. Pharmac. 24: 89-102. Vinegar R, Truax JF, Selph JL, Johnston PR, Venable AL, McKenzie KK (1987). Pathway to carrageenan-induced inflammation in the hind limb of the rat. Fed. Proc. 46:118-126).

Araquidonoil-celecoxibe (AACX; 5,5, 11, 22 e 44 μg icv ou 50, 80, 100 e 300 μg ipl) foi administrado 30 min (icv) ou 5 min (ipl) antes da injeção de carragenina (CG, 250 μg /pata) na pata de ratos. A pata contralateral recebeu apenas salina fisiológica estéril (SAL). O composto araquidonoil-celecoxibe (AACX, figura 1), induziu hipoalgesia tanto quando administrado por via icv (Figuras 5a e 5b) quanto por via intraplantar (Figuras 5c e 5d).

Foi avaliado o efeito de antagonistas seletivos dos receptores canabinóides CB1 (AM 251) e CB2 (SR 144528) e da naltrexona (antagonista não seletivo dos receptores opióides) sobre a hipoalgesia induzida pelo AACX (Araquidonoil-celecoxibe) administrado centralmente. Os antagonistas seletivos dos receptores canabinóides (10 μg) foram administrados icv 30 min antes do araquidonoil-celecoxibe (AACX; 22 μg). Carragenina (CG, 250 μg /pata) foi injetada por via intraplantar 30 min após o composto. A pata contralateral recebeu apenas salina fisiológica estéril (SAL) (Figuras 6a, 6b, 7a e 7b).

Naltrexona (4 µg) foi administrada icv 30 min antes do araquidonoil-celecoxibe (AACX; 22 µg). Carragenina (CG, 250 µg/pata) foi injetada por via intraplantar ½ h após o composto. A pata contralateral recebeu apenas salina fisiológica estéril (SAL) (Figuras 8a e 8b).

5 Através da análise das figuras 6 (a e b), 7(a e b) e 8 (a e b) observou-se que o efeito hipoalgésico produzido pelo AACX administrado centralmente foi prevenido pelo antagonista CB1 (AM 251).

A figura 9 revela que os antagonistas de receptores CB2 (SR 144528) e de receptores opióides (naltrexona) reverteram totalmente a hipoalgesia
10 induzida periféricamente pelo araquidonoil-celecoxibe. A figura 10 mostra, através da área imuno-histoquimicamente marcada para beta-endorfina, o efeito do araquidonoil-celecoxibe sobre a presença deste opióide no epitélio da pele retirada do sítio de inflamação. Este método evidenciou que a administração local de carragenina causou aumento da síntese de beta-
15 endorfina no epitélio adjacente e que, o AACX, injetado intraplantarmente, causou liberação aguda (redução da imunomarcagem no epitélio da pele da pata) de beta-endorfina no local.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1: Estrutura do araquidonoil-celecoxibe.

20 **Figura 2:** Espectro do composto araquidonoil-celecoxibe no IV

Figura 3: Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H) do composto araquidonoil-celecoxibe

Figura 4: Espectro de ressonância magnética de carbono treze (¹³C) do composto araquidonoil-celecoxibe

25 **Figura 5 A:** Hipoalgesia induzida pelo AACX (araquidonoil-celecoxibe) administrado por via icv em ratos. Medida realizada na pata direita dos animais.

Figura 5 B: Hipoalgesia induzida pelo AACX (araquidonoil-celecoxibe) administrado por via icv em ratos. Medida realizada na pata esquerda dos animais.

Figura 5 C: Hipoalgesia induzida pelo AACX (araquidonoil-celecoxibe) após administração intraplantar, diferença entre os valores obtidos na pata direita e esquerda de ratos.

Figura 5 D: Hipoalgesia induzida pelo AACX (araquidonoil-celecoxibe) após administração intraplantar na pata esquerda de ratos.

Figura 6 A: Efeito do AM 251 sobre a hipoalgesia induzida após administração icv do AACX (araquidonoil-celecoxibe). Medida realizada na pata direita.

Figura 6 B: Efeito do AM 251 sobre a hipoalgesia induzida após administração icv do AACX (araquidonoil-celecoxibe). Medida realizada na pata esquerda.

Figura 7 A: Efeito do SR 144528 sobre a hipoalgesia induzida após administração icv do AACX (araquidonoil-celecoxibe). Medida realizada na pata direita.

Figura 7 B: Efeito do SR 144528 sobre a hipoalgesia induzida após administração icv do AACX (araquidonoil-celecoxibe). Medida realizada na pata esquerda.

Figura 8: Efeito da naltrexona sobre a hipoalgesia induzida pelo AACX (araquidonoil-celecoxibe) após administração icv em ratos. (A e B)

Figura 9: Efeito do SR 144528 e da naltrexona sobre a hipoalgesia induzida pelo AACX (araquidonoil-celecoxibe; 100 µg) após administração i.pl em ratos (variação entre as patas).

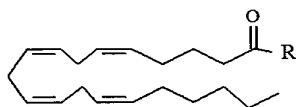
Figura 10: Evidência de liberação de β -endorfina pelo epitélio da pele das patas de ratos tratados, intraplantarmente, com araquidonoil-celecoxibe (AACX; 100 µg/50 µl). A reversão deste efeito pelo antagonista de receptor canabinóide CB2 (SR; 50 µg/50 µl) também é apresentada.

REIVINDICAÇÕES

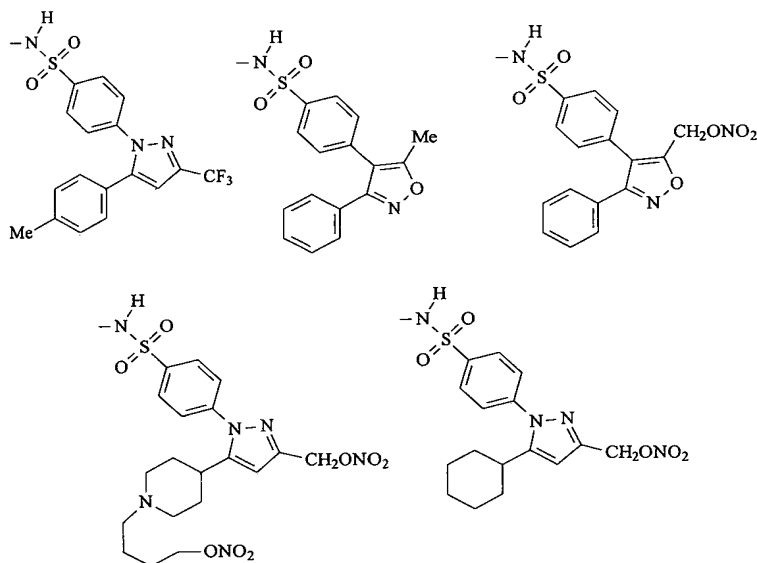
1. **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO SUBSTITUÍDOS COM ANÁLOGOS DE COXIBES** caracterizado por compreender as seguintes etapas:

- 5 a) Adição em sistema isento de umidade de 70 a 150 mg de coxibe dissolvidos em 20mL de acetona anidra e de 70 a 150 mg de ácido aracdônico e 40 a 80mg de dicicloexilcarbodiimida dissolvidos em 20mL de acetona anidra,
- b) Agitação magnética por 10 horas;
- c) Eliminação do solvente e adição de acetona;
- 10 d) Filtração do precipitado formado;
- e) Concentração do filtrado resultante;
- d) Purificação do concentrado através de métodos cromatográficos.

2. **COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO SUBSTITUÍDOS COM ANÁLOGOS DE COXIBES**, caracterizados por
 15 apresentarem a seguinte formula estrutural:



onde R é selecionado do grupo compreendendo:

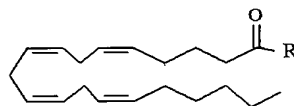


3. **COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO SUBSTITUÍDOS COM ANÁLOGOS DE COXIBES**, de acordo com a reivindicação 2, caracterizados por serem utilizados como analgésicos, para alívio de dores de caráter leve, moderado ou severo, derivadas de desordens

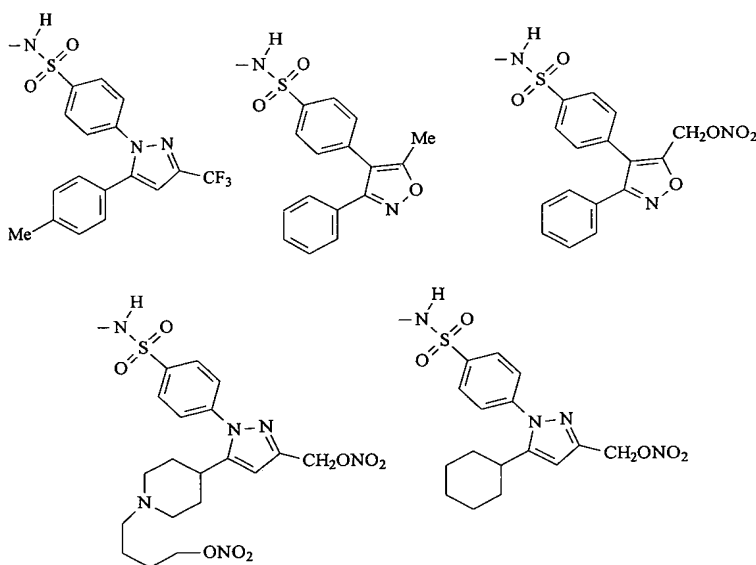
5 músculo-esqueléticas de origem inflamatória ou de outras origens.

4. **COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO SUBSTITUÍDOS COM ANÁLOGOS DE COXIBES**, de acordo com as reivindicações 2 e 3, caracterizados por serem utilizados isoladamente ou em associação com outros analgésicos.

10 5. **COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA**, caracterizada por compreender os derivados de coxibes com a seguinte fórmula estrutural:



onde R é selecionado do grupo compreendendo:



15 no mínimo um excipiente ou adjuvante farmacêutico e fisiologicamente aceitável.

6. **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**, de acordo com as reivindicação 5, caracterizada por ser administrada pelas vias oral, subcutânea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, transdérmica no canal medular ou
- 5 como dispositivos que possam ser implantados ou injetados.
7. **USO DE COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO SUBSTITUÍDOS COM ANÁLOGOS DE COXIBES**, caracterizado por ser na preparação de medicamentos analgésicos e antiinflamatórios.

FIGURAS

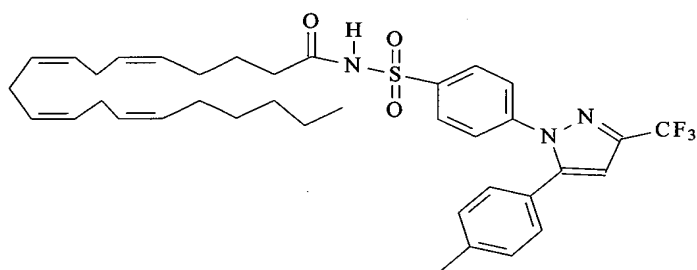


Figura 1

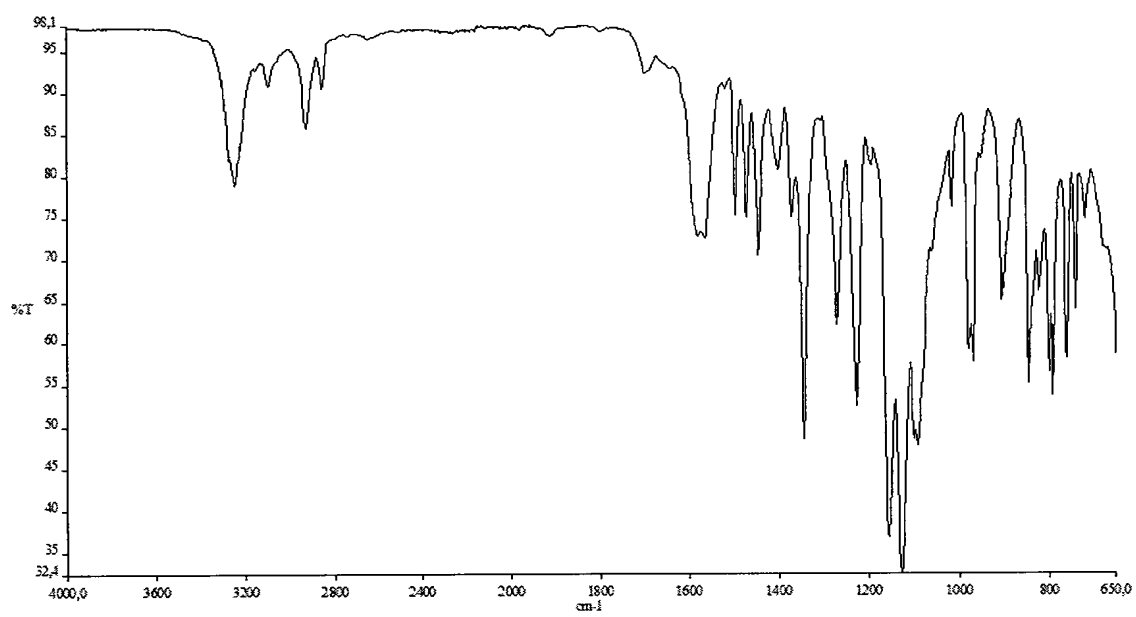


Figura 2

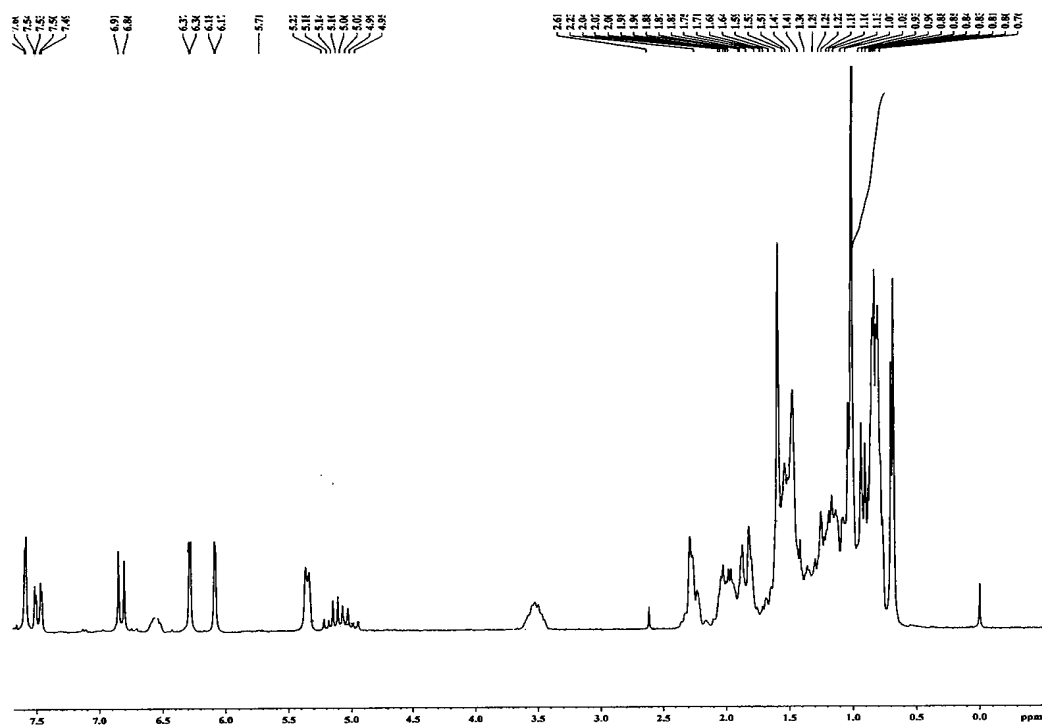


Figura 3

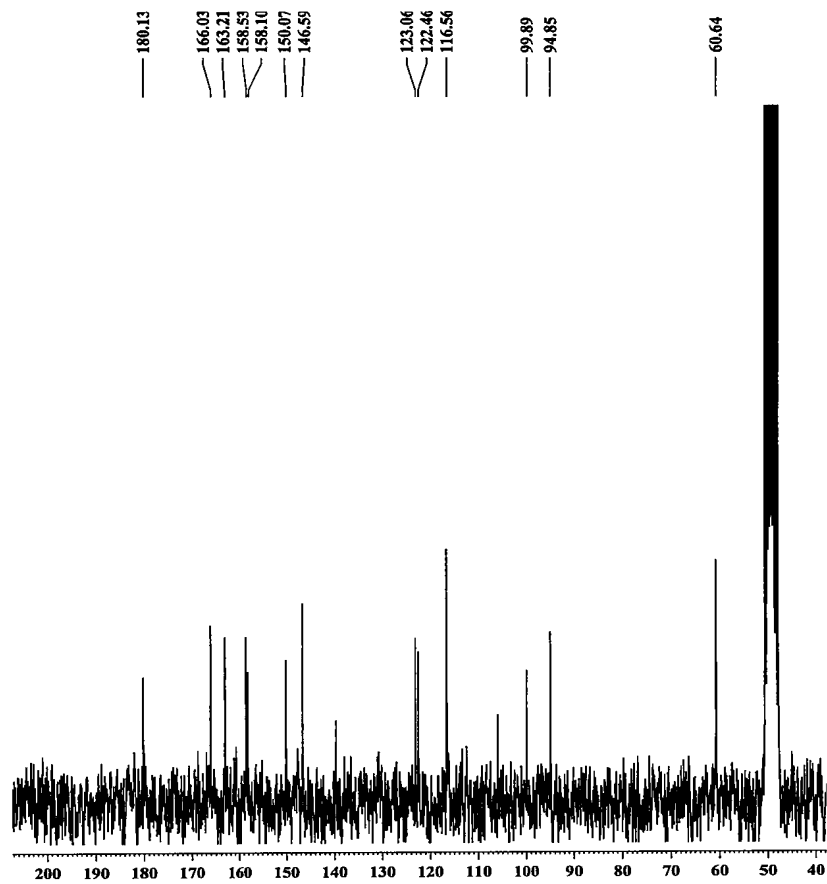


Figura 4

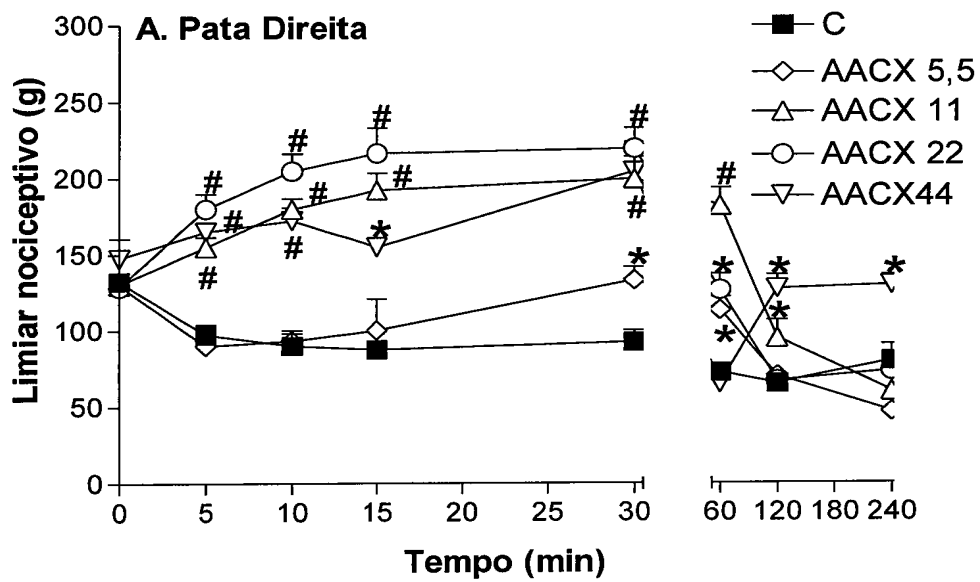


Figura 5 A

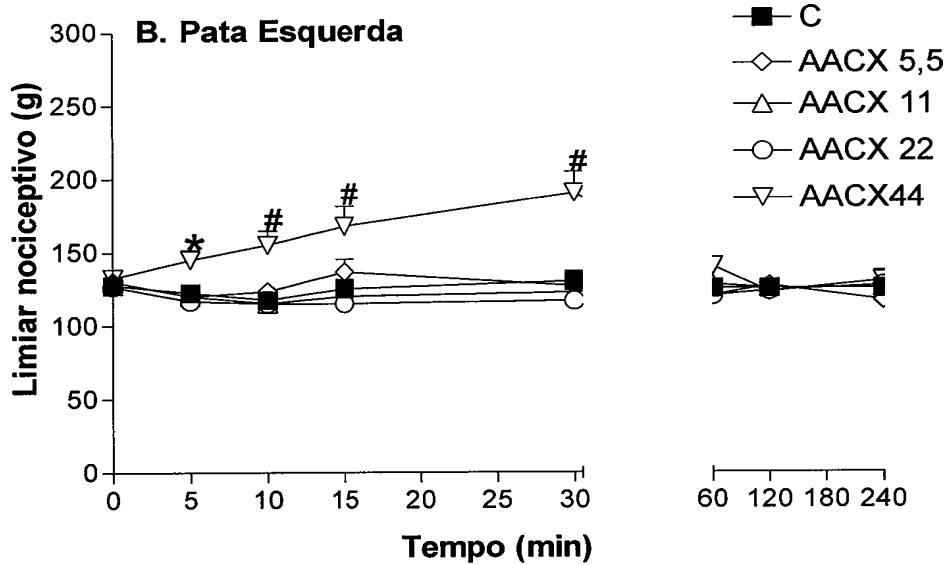


Figura 5 B

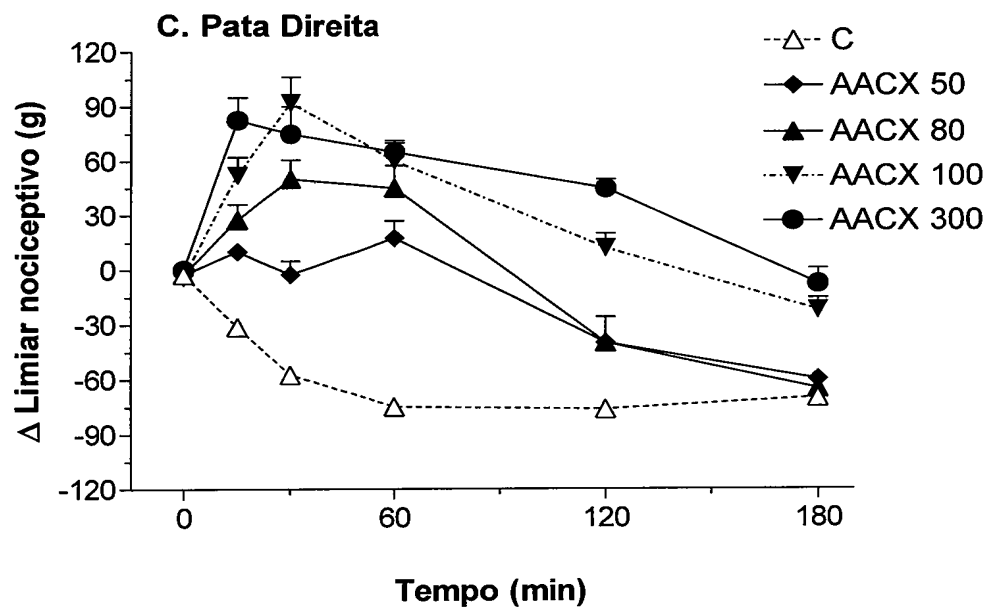


Figura 5 C

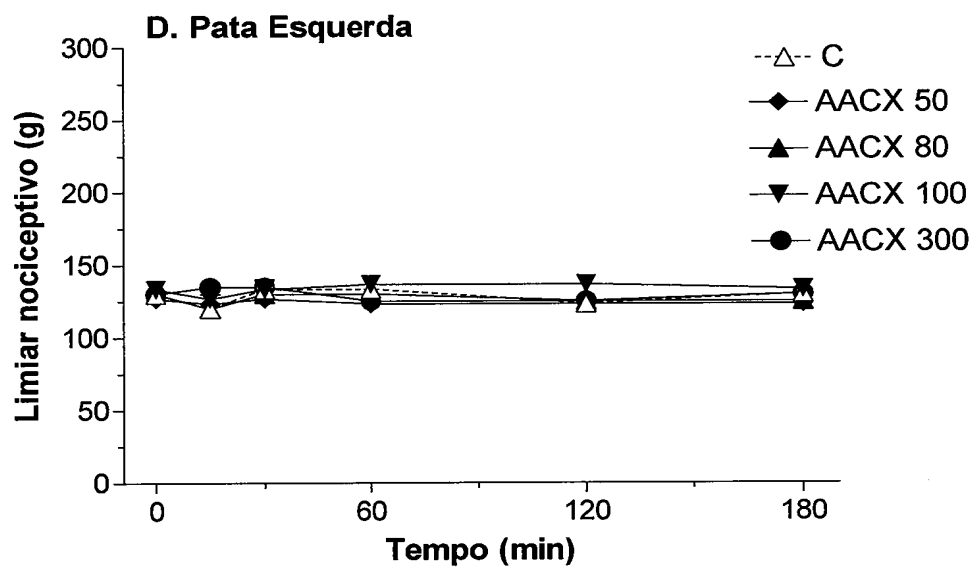


Figura 5 D

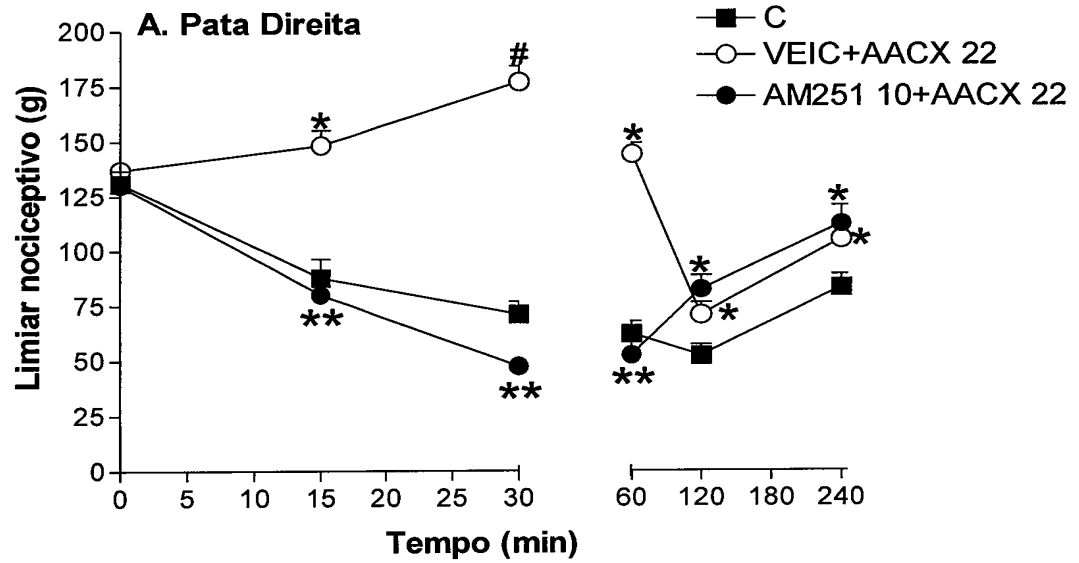


Figura 6 A

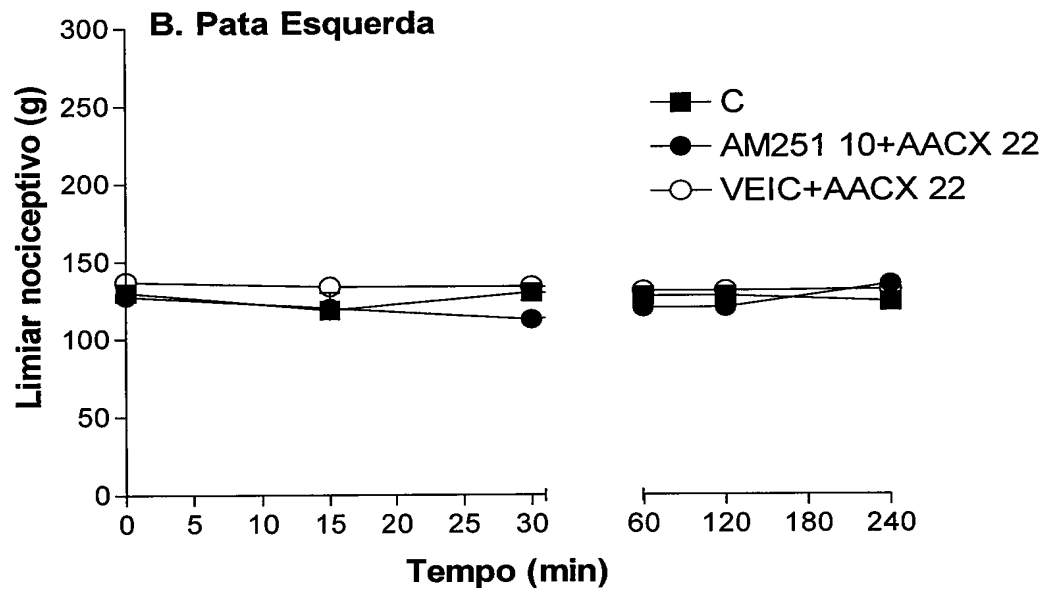


Figura 6 B

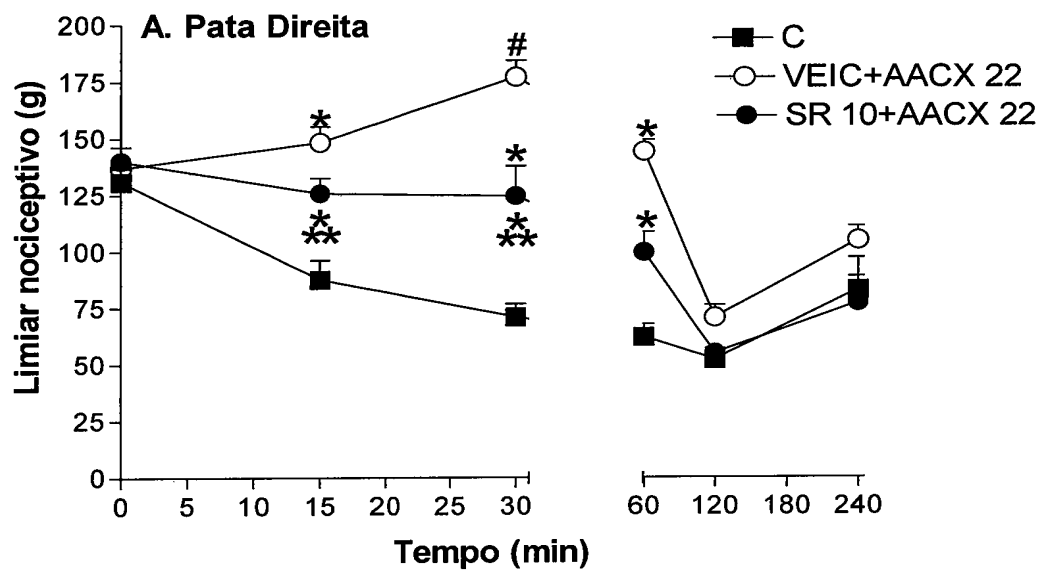


Figura 7 A

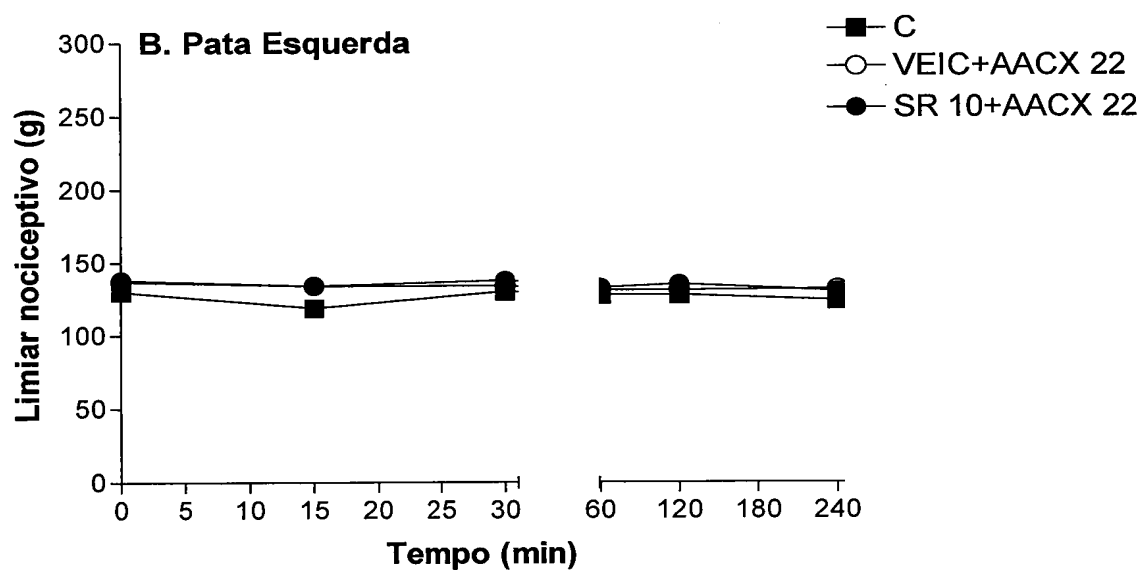


Figura 7 B

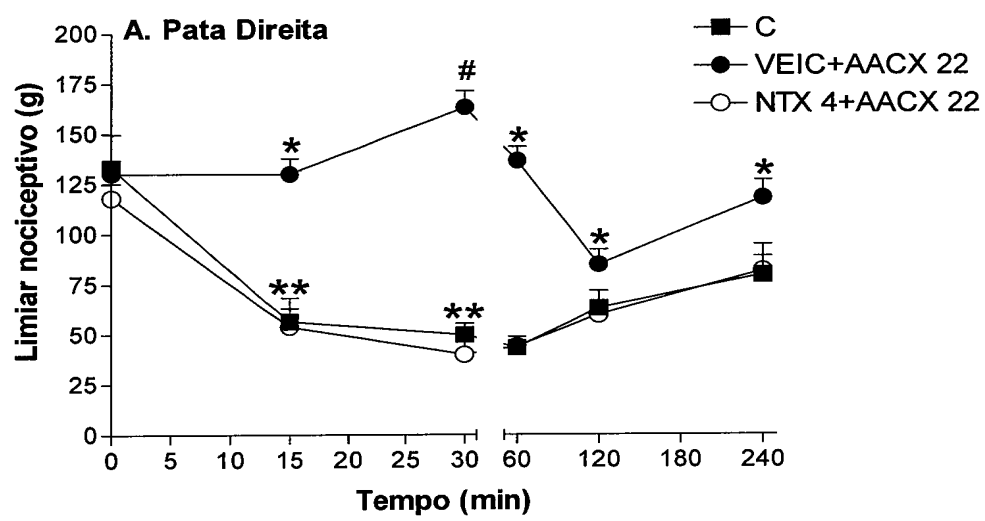


Figura 8 A

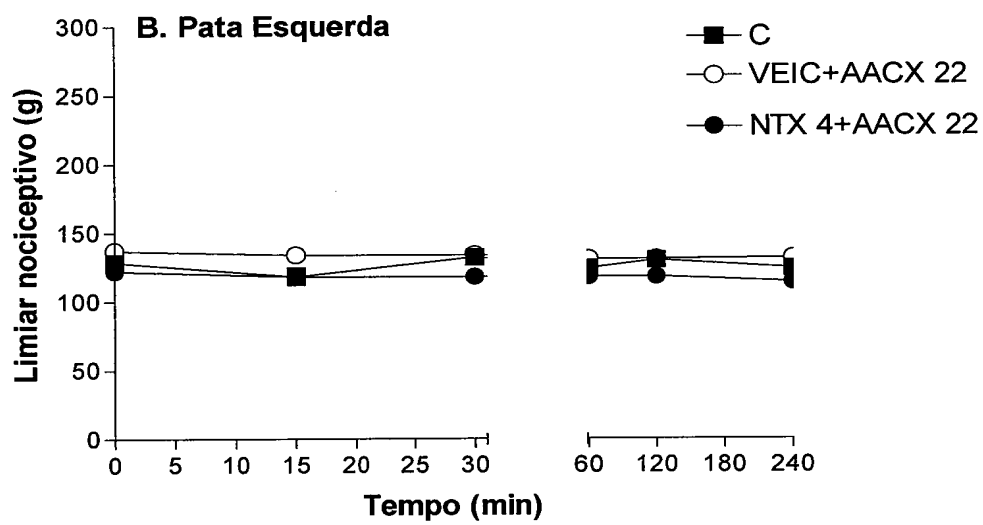


Figura 8 B

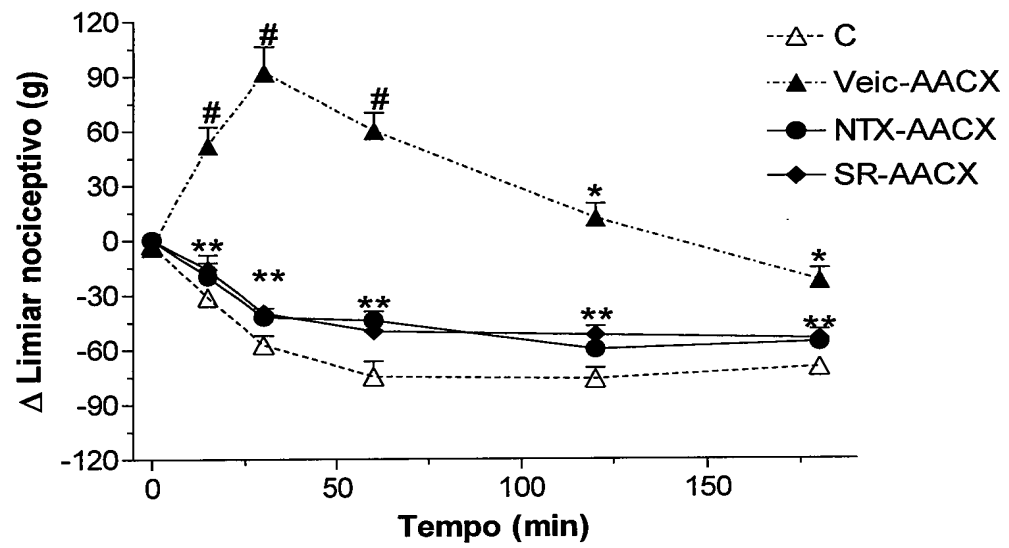


Figura 9

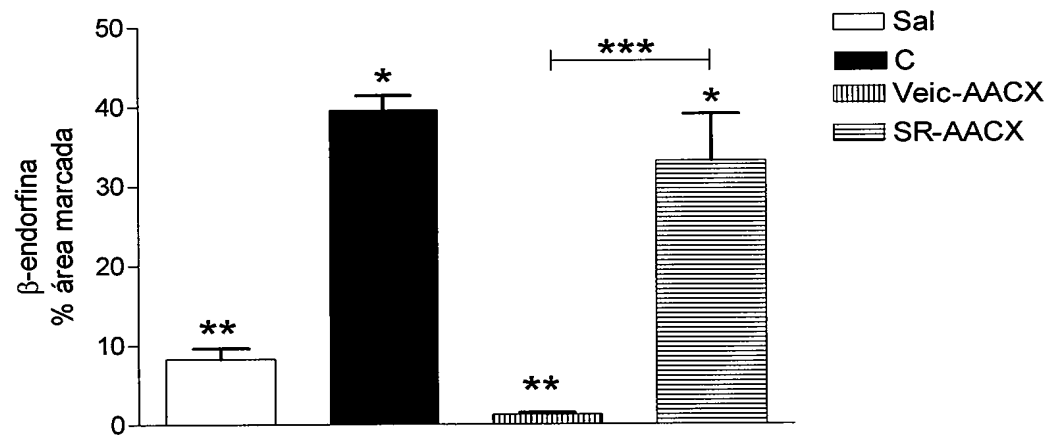


Figura 10

RESUMO

COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO SUBSTITUÍDOS COM ANÁLOGOS DE COXIBES PARA TRATAMENTO DE DOR

5 A presente invenção descreve a obtenção de compostos derivados do ácido araquidônico substituídos com análogos de coxibes e seus sais para tratamento de dor. A invenção compreende ainda, composições farmacêuticas que contenham compostos derivados do ácido araquidônico substituídos com análogos de coxibes, seus sais e excipientes farmaceuticamente aceitáveis para o tratamento de dor.

10 Os analgésicos compreendidos pela invenção podem ser utilizados isoladamente ou em associação com outros analgésicos, para alívio de dores de caráter leve, moderado ou severo.