



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

(11) PI 0210601-9 B1

(22) Data do Depósito: 10/06/2002

(45) Data de Concessão: 23/08/2016



* B R F I D 2 1 0 6 0 1 B 1 *

(54) Título: PREPARAÇÃO PARA USO TÓPICO E USO DE UMA PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/426; A61K 31/427; A61K 9/06; A61P 31/12; A61P 31/22

(30) Prioridade Unionista: 22/06/2001 DE 101 29 714.9

(73) Titular(es): AICURIS GMBH & CO. KG

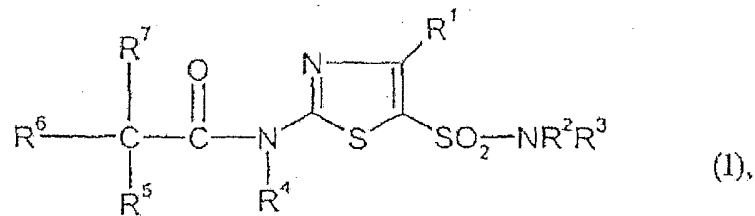
(72) Inventor(es): ULRICH BETZ, TOBIAS LAICH, WOLFGANG BENDER, RUEDIGER FISCHER,
MARTIN HENDRIX, GERALD KLEYMANN

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
 “PREPARAÇÃO PARA USO TÓPICO E USO DE UMA PREPARAÇÃO”.

A presente invenção refere-se ao uso tópico de tiazolilamidas substituídas no tratamento de doenças herpéticas em seres humanos, ao uso tópico de preparações apropriadas, bem como a sua preparação.

Para a terapia local de infecções com herpes particularmente HSV1 e HSV2 são empregadas, via de regra, substâncias ativas nucleosídicas, por exemplo, Acyclovir. Em muitos casos, no entanto, para infecção com herpes não se obtém êxito suficiente com nenhuma terapia.

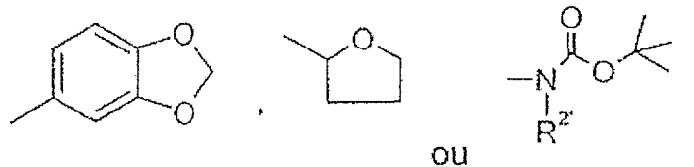
A presente invenção refere-se a preparações de uso tópico contendo 0,1 até 99% em peso de um composto da fórmula geral (I),



em que

R¹ representa hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁C₆)-alcóxi, amino-(C₁-C₆)-alquila ou halogênio-(C₁-C₆)-alquila,

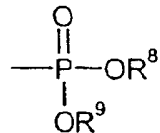
R² e R³ são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, (C₁- C₆)-alcóxi, (C₃-C₈)-cicloalquila ou bifenilaminocarbonila, ou representam (C₁-C₆)-alquila, eventualmente substituída com 1 até 3 substituintes, escolhidos dos grupos que consistem em (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alcóxi, halogênio, hidróxi, amino, tri-(C₁-C₆)-alquilsililóxi, radicais das fórmulas



em que R² representa hidrogênio ou (C₁-C₄)-alquila, um heterociclo aromático com 5 até 6 membros com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, sendo que um heterociclo contendo nitrogênio também pode estar ligado através do átomo de nitrogênio,

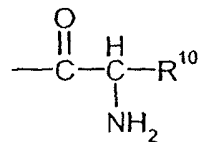
um heterociclo não-aromático, saturado ou insaturado, com 3 até 8 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, e (C₆-C₁₀)-arila, que por sua vez pode ser substituída com hidróxi ou (C₁-C₆)-alcóxi, ou

- 5 representam um grupo da fórmula



em que R⁸ e R⁹ são iguais ou diferentes entre si e representam hidrogênio e (C₁-C₄)-alquila, ou

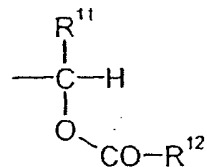
representam um grupo da fórmula



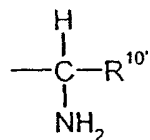
em que R¹⁰ representa o grupo lateral de um α-aminoácido naturalmente presente, ou

10

representam um grupo da fórmula



em que R¹¹ representa (C₁-C₄)-alquila, e R¹² representa hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila ou representa um grupo da fórmula



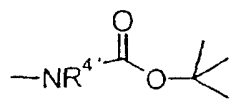
em que R^{10'} representa o grupo lateral de um α-aminoácido naturalmente presente, ou

15

R² e R³, juntamente com o átomo de nitrogênio, formam um heterociclo saturado com 5 até 6 membros, que pode apresentar eventualmente ainda um átomo de oxigênio,

R⁴ representa hidrogênio, (C₁-C₆)-acila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₃-C₈)-cicloalquila, ou

R⁴ representa (C₁-C₆)-alquila, que pode ser eventualmente substituída com 1 até 3 substituintes, que são escolhidos dos grupos consistindo de halogênio, hidróxi, (C₃-C₈)-cicloalquila, (C₁-C₆)-acila, (C₁-C₆)-alcóxi, carboxila,



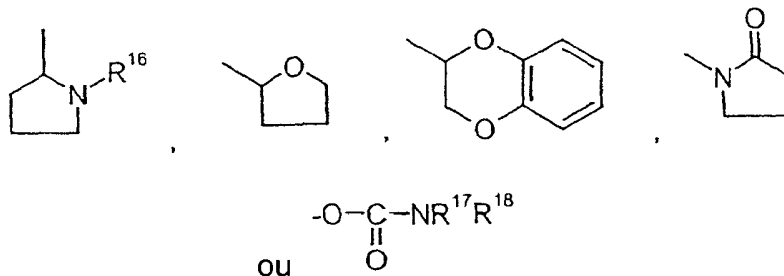
, em que R⁴ representa hidrogênio,

-(OCH₂CH₂)_nOCH₂CH₃, em que n é 0 ou 1, fenóxi, (C₆-C₁₀)-arila e -NR¹³R¹⁴, em que R¹³ e R¹⁴ são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, (C₁-C₆)-acila, (C₁-C₆)-alquila, carbamoíla, mono- ou di(C₁-C₆)-alquilamino(C₁-C₆)-alquila, mono- ou di(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, (C₆-C₁₀)-arila ou (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, ou

R¹³ e R¹⁴, juntamente com o átomo de nitrogênio, formam um heterociclo saturado com 5 até 6 membros, que pode conter eventualmente um outro heteroátomo da série S ou O ou um radical da fórmula -NR¹⁵, e que pode ser substituído com oxo, em que

R¹⁵ significa hidrogênio ou (C₁-C₄)-alquila, ou

R⁴ representa (C₁-C₆)-alquila, que é substituída com um heterociclo eventualmente benzocondensado, aromático, com 5 até 6 membros, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, sendo que um heterociclo contendo nitrogênio também pode estar ligado através do átomo de nitrogênio, ou é substituída com radicais das fórmulas



em que

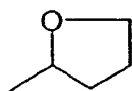
R¹⁶ significa hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila,

R¹⁷ e R¹⁸ são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila ou (C₆-C₁₀)-arila, sendo que a (C₁-C₆)-alquila mencionada anteriormente e (C₆-C₁₀)-arila podem ser eventualmente substituídas com 1 até 3 substituintes, escolhidos dos grupos consistindo em hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi e halogênio,

R⁵ representa hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, amino, mono- ou di(C₁-C₆)-alquilamino ou representa (C₁-C₆)-alcanoilamino,

R⁶ representa fenila, que pode ser eventualmente substituída com um até três substituintes, escolhidos dos grupos consistindo em

- 10 - halogênio,
- (C₆-C₁₀)-arila, que pode ser eventualmente substituída com 1 até 3 substituintes escolhidos a partir de (C₁-C₆)-alcanoíla, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, nitro, halogênio-(C₁-C₆)-alquila, halogênio-(C₁-C₆)-alcóxi, amino, (C₁-C₆)-alquiltio, hidróxi, carboxila, carba-
- 15 moíla, mono- ou di-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, mono- ou di-(C₁-C₆)-alcanoilamino, (C₁-C₆)-alcoxicarbonilamino, (C₁-C₆)-alquilsulfóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, tri-(C₁-C₆)-alquilsililóxi, um heterociclo mono- ou bicíclico, não-aromático, saturado ou insaturado, com 3 até 8 membros eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série
- 20 S, N e/ou O, e/ou ciano,
- (C₁-C₆)-alcóxi,
- (C₁-C₆)-alcoxicarbonila,
- (C₁-C₆)-alquiltio,
- hidróxi,
- 25 - carboxila,
- (C₁-C₆)-alcóxi parcialmente fluorado com até 6 átomos de flúor,
- (C₁-C₆)-alquila, eventualmente substituída com um radical da fórmula



- um heterociclo aromático com 5 até 6 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N
- 30 e/ou O, eventualmente substituído com 1 até 3 substituintes, escolhidos a

partir de (C₁-C₆)-alcanoíla, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, nitro, halogênio-(C₁-C₆)-alquila, halogênio-(C₁-C₆)-alcóxi, amino, (C₁-C₆)-alquiltio, hidróxi, carboxila, carbamoíla, aminocarbonila, mono- ou di-(C₁-C₆)-alquil-aminocarbonila, mono- ou di-(C₁-C₆)-alcanoilamino, (C₁-C₆)-alcoxicarbonilamino, (C₁-C₆)-alquilsulfóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, um heterociclo mono- ou bicíclico, não-aromático, saturado ou insaturado com 3 até 8 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, e/ou ciano,

5 - um heterociclo mono- ou bicíclico, não aromático, saturado ou insaturado com 3 até 8 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, que pode ser substituído eventualmente com 1 até 3 substituintes escolhidos a partir de oxo, halogênio, hidróxi, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, (C₁-C₆)-alcoxicarbonilamino, (C₁-C₆)-alquila, halogênio-(C₁-C₆)-alquila e hidróxi-(C₁-C₆)-alquila,

15 - (C₂-C₆)-alquenila

e grupos das fórmulas

- OR¹⁹,

- NR²⁰R²¹ ou -CO-NR²²R²³,

- Carbazol, dibenzofurano ou dibenzotiofeno,

20 - Xanteno ou 9,10-dihidroacridina,

em que R¹⁹ significa fenila, que por sua vez é substituída eventualmente com um grupo da fórmula -NR²⁴R²⁵,

em que

25 R²⁴ e R²⁵ são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila ou (C₁-C₆)-acila,

ou

R¹⁹ significa (C₁-C₆)-alquila, eventualmente substituída uma até três vezes com hidróxi e/ou halogênio,

30 R²⁰ e R²¹ são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, carbamoíla, mono- ou di-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, fenila, (C₁-C₆)-acila ou (C₁-C₆)-alquila,

sendo que a (C₁-C₆)-alquila mencionada anteriormente é eventualmente

substituída com (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-acila, com fenila ou com um heterociclo aromático com 5 até 6 membros, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O,

5 sendo que a fenila mencionada anteriormente e o heterociclo aromático mencionado anteriormente são substituídos eventualmente uma até três vezes, de modo igual ou diferente, com halogênio e/ou hidróxi, e

R²² e R²³ são iguais ou diferentes e significam hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila,

10 e R⁷ pode apresentar o significado de R⁵ e pode ser igual a este ou diferente deste,

e seus sais.

Nas preparações de uso tópico, os compostos podem ser empregados como tais ou como sais com um ácido ou base. Também é possível o uso como pró-droga, por exemplo, de ésteres.

15 Sais dos compostos de acordo com a invenção fisiologicamente inofensivos podem ser, por exemplo, sais das substâncias de acordo com a invenção com ácidos minerais, ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos. Particularmente preferidos são, por exemplo, sais com ácido clorídrico, ácido hidrobromídico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalino-dissulfônico, ácido acético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico ou ácido benzóico.

20 Como sais podem ser mencionados, além disso, sais com bases usuais como, por exemplo, sais de metais alcalinos (por exemplo, sais de sódio ou de potássio), sais de metais alcalino-terrosos (por exemplo, sais de cálcio ou de magnésio) ou sais de amônio, derivados de amoníaco ou aminas orgânicas como, por exemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibenzilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina ou metilpiperidina.

30 Os compostos de acordo com a invenção, dependendo do padrão de substituição, podem existir em formas estereoisômeras, que se comportam ou como imagem e imagem simétrica (enantiômeros), ou que

não se comportam como imagem e imagem simétrica (diastereômeros). A invenção refere-se tanto a enantiômeros ou diastereômeros ou suas respectivas misturas. As formas racêmicas, igualmente como os diastereômeros, podem ser separadas, de modo conhecido, nos componentes estéreisômeros homogêneos.

5 (C₁-C₆)-alquila representa vantajosamente um radical alquila linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono. Preferido é um radical alquila linear ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono -(C₁-C₄). Como exemplo são mencionados: metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, n-pentila e n-hexila. Particularmente preferido é um radical alquila linear ou ramificado com 1 até 3 átomos de carbono ((C₁-C₃)-alquila).

10 Halogênio(C₁-C₆)-alquila representa vantajosamente um grupo um grupo (C₁-C₆)-alquila, que pode ser como definido acima, e que apresenta como substituintes 1 até 3 átomos de halogênio, a saber, F, Cl, Br e/ou I, de preferência cloro ou flúor, como exemplo, são mencionados trifluormetila, fluormetila, etc.

15 Hidróxi(C₁-C₆)-alquila representa vantajosamente um grupo (C₁-C₆)-alquila, que pode ser como definido acima, e que apresenta como substituintes 1 até 3 grupo hidróxi, como exemplo, são mencionados hidroximetila, etc.

20 (C₂-C₆)-alquenila representa, no âmbito da invenção, vantajosamente um radical alquenila linear ou ramificado com 2 até 6 átomos de carbono. Como exemplo são mencionados: etenila, n-prop-2-en-1-ila e n-but-2-en-1-ila. Preferido é um radical alquenila linear ou ramificado com 2 até 4 átomos de carbono.

25 (C₁-C₆)-alcóxi representa vantajosamente um radical alcóxi linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono. Preferido é um radical alcóxi linear ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Como exemplo são mencionados: metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, terc-butóxi, n-pentóxi e n-hexóxi. Particularmente preferido é um radical alcóxi linear ou ramificado com 1 até 3 átomos de carbono (C₁-C₃).

30 Halogênio-(C₁-C₆)-alcóxi representa vantajosamente (C₁-C₆)-

alcóxi substituído com halogênio uma ou mais vezes. Com relação à fração (C₁-C₆)-alcóxi bem como a definição de halogênio faz-se referência à definição acima. Por exemplo, halogênio-(C₁-C₆)-alcóxi abrange um (C₁-C₆)-alcóxi parcialmente clorado e/ou fluorado ou perfluorado uma ou mais vezes, tal como trifluormetóxi, fluormetóxi, clorometóxi, pentafluormetóxi, trifluormetilmetóxi, etc.

(C₁-C₆)-alcóxi parcialmente fluorado com até 6 átomos de flúor representa vantajosamente um radical alcóxi linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono, que pode ser substituído com 1 até 6, de preferência 1 até 4, mais preferido 1 até 3 átomos de flúor. Preferido é um radical alcóxi linear ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono e 1 até 4 átomos de flúor. Como exemplo são mencionados: metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, terc-butóxi, n-pentóxi e n-hexóxi, que apresentam em cada caso um até 4 átomos de flúor. Particularmente preferidos são (1,3-difluorprop-2-il)-óxi e 1,1,2,2-tetrafluoretóxi.

(C₁-C₆)-alquiltio representa vantajosamente um radical alquiltio linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono. Preferido é um radical alquiltio linear ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Como exemplos são mencionados: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, terc-butiltio, n-pentiltio e n-hexiltio. Particularmente preferido é um radical alquiltio linear ou ramificado com 1 até 3 átomos de carbono (C₁-C₃)-alquiltio.

(C₁-C₆)-alcoxicarbonila representa vantajosamente um radical alcoxicarbonila linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono. Preferido é um radical alcoxicarbonila linear ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Como exemplo são mencionados: metoxicarbonila, etoxicarbonila, n-propoxicarbonila, isopropoxicarbonila e terc-butoxicarbonila. Particularmente preferido é um radical alcoxicarbonila linear ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono (C₁-C₄).

Mono- ou di-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila vantajosamente representa, no âmbito da invenção, um grupo carbamoíla (H₂N-CO-), no qual um ou ambos os átomos de hidrogênio são substituídos por um grupo (C₁-C₆)-alquila. Em relação à definição do grupo (C₁-C₆)-alquila faz-se referência à

elucidação acima de (C₁-C₆)-alquila. Como exemplo são mencionados metilaminocarbonila, dimetilamino-carbonila, etc.

5 Mono- ou di-(C₁-C₆)-acilamino representa, no âmbito da invenção, um grupo amina (H₂N-), no qual um ou ambos os átomos de hidrogênio são substituídos por um grupo (C₁-C₆)-acila. Em relação à definição do grupo (C₁-C₆)-acila faz-se referência à elucidação acima de (C₁-C₆)-acila. Como exemplo são mencionados (C₁-C₆)-alcanoíla, como mencionado na definição de (C₁-C₆)-acila.

10 (C₁-C₆)-alquilsulfóxi representa um grupo (C₁-C₆)-alquil-S(=O), em que em relação ao grupo (C₁-C₆)-alquila faz-se referência à definição acima.

(C₁-C₆)-alquilsulfonila representa vantajosamente um grupo (C₁-C₆)-alquil-SO₂, em que em relação ao grupo (C₁-C₆)-alquila pode-se fazer referência à definição acima.

15 (C₁-C₆)-arila representa, de modo geral, um radical aromático com 6 até 10 átomos de carbono. Radicais arila preferidos são fenila e naftila.

20 (C₁-C₆)-acila representa, no âmbito da invenção, vantajosamente um radical acila linear ou ramificado com 1 até 6 átomos de carbono. Como exemplo são mencionados: formila, acetila, etanoíla, propanoíla, isopropanoíla, butanoíla, isobutanoíla e pentanoíla. Preferido é um radical acila linear ou ramificado com 1 até 4 átomos de carbono. Particularmente preferidos são acetila e etanoíla.

25 (C₃-C₈)-cicloalquila representa, no âmbito da invenção, ciclopropila, ciclopentila, ciclobutila, ciclohexila, cicloheptila ou ciclooctila. De preferência são mencionados: ciclopropila, ciclopentila e ciclohexila. O significado de (C₃-C₆)-cicloalquila representa de modo correspondentemente vantajoso ciclopropila, ciclopentila, ciclobutila, ciclohexila.

30 Halogênio representa, no âmbito da invenção, de modo geral flúor, cloro, bromo e iodo. Preferidos são flúor, cloro e bromo. Particularmente preferidos são flúor e cloro.

(C₁-C₆)-alcanoíla representa, no âmbito da invenção, formila

bem como grupos (C₁-C₅)-alquil-carbonila, (C₁-C₅)-alquila pode ser um grupo alquila linear ou ramificado com 1 até 5 átomos de carbono, por exemplo, acetila, propionila, butirila, pentanoíla.

5 Um heterociclo aromático com 5 até 6 membros com até 3 heteroátomos da série S, O e/ou N representa, por exemplo, piridila, pirimidila, tienila, furila, pirrolila, tiazolila, N-triazolila, oxazolila ou imidazolila. Preferidos são piridila, furila, tiazolila e N-triazolila.

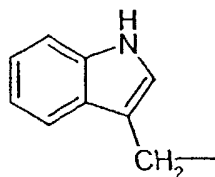
10 Um heterociclo aromático benzocondensado com 5 até 6 membros com até 3 heteroátomos da série S, O e/ou N representa, por exemplo, benzimidazolila.

15 Um heterociclo saturado ligada através de um átomo de nitrogênio, com 5 até 6 membros, que pode ser formado de dois grupos de substituintes juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, e que pode eventualmente conter um outro heteroátomo da série S ou O ou um radical da fórmula -NR¹⁵, em que R¹⁵ é tal como definido acima, representa, no âmbito da invenção, de modo geral, morfolinila, piperidinila, piperazinila, metilpiperazinila, tiomorfolinila ou pirrolidinila. Particularmente preferidos são morfolinila, piperidinila, pirrolidinila e tiomorfolinila.

20 Um heterociclo não-aromático saturado ou insaturado, com 3 até 8 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O inclui, por exemplo, os heterociclos saturados com 5 até 6 membros ligados através de um átomo de nitrogênio, mencionados acima, heterociclos com um bem como 3, 7 e 8 membros, como por exemplo, aziridinas (por exemplo 1-azaciclopropan-1-ila), azetidinas (por exemplo 1-azaciclobutan-1-ila) e azepinas (por exemplo 1-azepan-1-ila). Os representantes insaturados podem conter 1 até 2 ligações duplas no anel.

Os grupos laterais de um α-aminoácido naturalmente presente no significado de R¹⁰ inclui, por exemplo: hidrogênio (glicina), metila (alanina), propan-2-ila (valina), 2-metil-propan-1-ila (leucina), 1-metil-propan-1-ila (isoleucina), um grupo propano-1,3-diila, que está ligado com o átomo de nitrogênio do grupo amino (prolina), um grupo 2-hidroxipropano-1,3-diila, que

está ligado com um átomo de nitrogênio do grupo amino (hidroxiprolina), um



grupo da fórmula (tryptofano), um grupo benzila (fenilalanina), um grupo metiltioetila (metionina), hidroximetila (serina), p-hidroxibenzila (tirosina), 1-hidróxi-etan-1-ila (treonina), mercaptometila (cisteína), carbamoilmetila (asparagina), carbamoiletila (glutamina), carboximetila (ácido asparagínico), carboxietila (ácido glutamínico), 4-aminobutan-1-ila (lisina), 3-guanidinopropan-1-ila (arginina), imidazol-4-ilmetila (histidina), 3-ureidopropan-1-ila (citrulina), mercaptoetila (homocisteína), hidroxietila (homoserina), 4-amino-3-hidróxi-butan-1-ila (hidroxilisina), 3-amino-propan-1-ila (ornitina), etc.

Os compostos são topicamente aplicados na forma das preparações tópicas para o tratamento e profilaxia de infecções e doenças da pele com herpes, particularmente Herpes Simplex, especialmente HSV1 e HSV2. Também é possível um tratamento ou profilaxia de infecções mais profundas ou mais sistêmicas por meio de uma aplicação tópica dos compostos com suficiente biodisponibilidade.

As preparações para uso tópico de acordo com a invenção contêm 0,1 até 99, de preferência 0,5 até 20% em peso de substância ativa da fórmula (I). De modo particularmente preferido as preparações para uso tópico de acordo com a invenção contêm 1 até 5% em peso de substância ativa da fórmula (I), particularmente 2 até 3% em peso de substância ativa.

Em uma forma de execução, a presente invenção refere-se a suspensões e pomadas para uso tópico, que contêm a substância ativa da fórmula (I).

A outras preparações tópicas da invenção pertencem soluções, sprays, loções, géis, cremes, pós, sprays em pó, emulsões, espumas e bastões, que contêm a substância ativa da fórmula (I), eventualmente também várias substâncias ativas.

A aplicação tópica da presente fórmula (I) ocorre também em

forma de emplastos, emplastos pulverizáveis, tiras de oclusão, invólucros e sistemas de liberação controlada. Nestas preparações, as substâncias ativas podem estar em forma dissolvida ou suspensa.

5 Pomadas contêm como base géis de hidrocarboneto, lipogéis, bases de absorção, bases de pomada água-em-óleo, emulsões mistas ou polietilenoglicóis.

Cremes contêm bases óleo-em-água.

10 Pastas contêm, além de uma base de pomada ou de creme, elevadas frações de componentes pulverulentos como, por exemplo, óxido de zinco, talco, amidos ou dióxido de titânio.

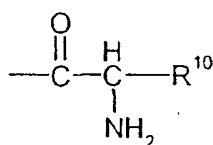
15 Géis contêm solventes como água, etanol, isopropanol ou propilenoglicol e são preparados com formadores de gel, como éteres de celulose, alginatos, poliacrilatos, bentonita, gelatinas, tragaganto, polivinilpirrolidona ou álcool de polivinila. Também é possível o uso de bases para gel lipofílicas ou de microemulsões.

Pós contêm aditivos pulverulentos como amidos, estearatos, dióxido de silício, argila, carbonato de magnésio, talco, celulose, óxido de zinco e particularmente lactose.

20 Todas as preparações podem ser adicionadas de estabilizadores, antioxidantes, agentes conservantes, agentes de manutenção de umidade, agentes supergraxos, solventes ou substâncias auxiliares para aperfeiçoamento de penetração e efeito.

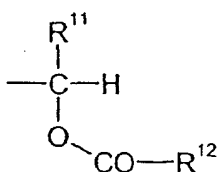
25 Exemplos de agentes para aperfeiçoamento de penetração são propilenoglicol, polietilenoglicol, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, azonas, N-metil-pirrolidona, dietiltoluamida, etanol, isopropilmiristato, isopropilpalmitato, ácido oléico e seus ésteres, triglicerídeos de cadeia média, dimetilisorbato, 2-octildodecanol, éster de ácido graxo de cadeia ramificada, benzilálcool, uréia, salicilatos e tensoativos.

30 Em uma outra forma de execução a invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1:



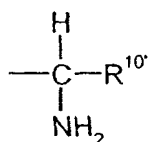
em que R^{10} representa o grupo lateral de um α -aminoácido naturalmente presente, ou

representam um grupo da fórmula



em que R^{11} representa (C₁-C₄)-alquila, e R^{12} representa hidrogênio, (C₁-C₄)-

5 alquila ou representa um grupo da fórmula



em que $R^{10'}$ representa o grupo lateral de um α -aminoácido naturalmente presente, ou

R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de nitrogênio, formam um heterociclo saturado com 5 até 6 membros, que pode apresentar eventualmente ainda um átomo de oxigênio,

10

R^4 representa hidrogênio, (C₁-C₆)-acila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₃-C₈)-cicloalquila, ou

R^4 representa (C₁-C₆)-alquila, que pode ser eventualmente substituída com 1 até 3 substituintes, que são escolhidos dos grupos consistindo em halogênio, hidróxi, (C₁-C₆)-acila, (C₁-C₆)-alcóxi, -(OCH₂CH₂)_nOCH₂CH₃, em que n é 0 ou 1, fenóxi, (C₆-C₁₀)-arila e -NR¹³R¹⁴, em que

15

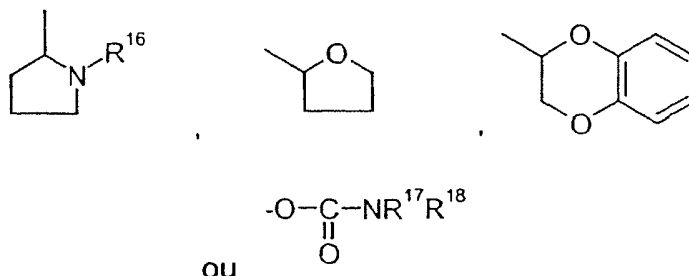
R^{13} e R^{14} são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, (C₁-C₆)-acila, (C₁-C₆)-alquila, carbamoíla, mono- ou di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquila, mono- ou di(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, (C₆-C₁₀)-arila ou (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, ou

20

R^{13} e R^{14} , juntamente com o átomo de nitrogênio, formam um

heterociclo saturado com 5 até 6 membros, que pode conter eventualmente um outro heteroátomo da série S ou O ou um radical da fórmula $-NR^{15}$, e que pode ser substituído com oxo, em que R^{15} significa hidrogênio ou (C₁-C₄)-alquila, ou

- 5 R^4 representa (C₁-C₆)-alquila, que é substituída com um heterociclo eventualmente benzocondensado, aromático, com 5 até 6 membros, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, sendo que um heterociclo contendo nitrogênio também pode estar ligado através do átomo de nitrogênio, ou é substituída com radicais das fórmulas



- 10 em que

R^{16} significa hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila,

- R^{17} e R^{18} são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila ou (C₆-C₁₀)-arila, sendo que a (C₁-C₆)-alquila mencionada anteriormente e (C₆-C₁₀)-arila podem ser eventualmente substituídas com 1 até 3 substituintes, escolhidos dos grupos consistindo de hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi e halogênio,

- R^5 representa hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, amino, mono- ou di(C₁-C₆)-alquilamino ou representa (C₁-C₆)-alcanoilamino,

- R^6 representa fenila, que pode ser eventualmente substituída com um até três substituintes, escolhidos dos grupos consistindo em

- halogênio,
- (C₆-C₁₀)-arila, que pode ser eventualmente substituída com 1 até 3 substituintes escolhidos a partir de (C₁-C₆)-alcanoila, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, nitro, halogênio(C₁-C₆)-alquila, halogênio(C₁-C₆)-alcóxi, amino, (C₁-C₆)-alquiltio, hidróxi, carboxila, carbamoila, mono- ou di(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, mono- ou di(C₁-C₆)-alcanoilamino, (C₁-C₆)-alcoxicarbonilamino, (C₁-

- C₆)alquilsulfóxi, (C₁-C₆)alquilsulfonila, tri(C₁-C₆)alquilsililóxi, um heterociclo mono- ou bicíclico, não-aromático, saturado ou insaturado, com 3 até 8 membros eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, e/ou ciano,
- 5 - (C₁-C₆)-alcóxi,
 - (C₁-C₆)-alcoxicarbonila,
 - (C₁-C₆)-alquiltio,
 - hidróxi,
 - carboxila,
- 10 - (C₁-C₆)-alcóxi parcialmente fluorado com até 6 átomos de flúor,
 - (C₁-C₆)-alquila, eventualmente substituída com um radical da fórmula
-
- um heterociclo aromático com 5 até 6 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, eventualmente substituído com 1 até 3 substituintes, escolhidos a partir de (C₁-C₆)alcanoíla, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, (C₁-C₆)alcoxicarbonila, nitro, halogênio(C₁-C₆)alquila, halogênio(C₁-C₆)alcóxi, amino, (C₁-C₆)alquiltio, hidróxi, carboxila, carba-
- 15 moíla, mono- ou di(C₁-C₆)alquilaminocarbonila, mono- ou di(C₁-C₆)alcanoilamino, (C₁-C₆)alcoxicarbonilamino, (C₁-C₆)alquilsulfóxi, (C₁-C₆)alquilsulfonila, um heterociclo mono- ou bicíclico, não-
- 20 aromático, saturado ou insaturado com 3 até 8 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, e/ou ciano,
- um heterociclo mono- ou bicíclico, não-aromático, saturado ou insaturado com 3 até 8 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, que
- 25 pode ser substituído eventualmente com 1 até 3 substituintes escolhidos a partir de oxo, halogênio, hidróxi, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, (C₁-C₆)-alcoxicarbonilamino, (C₁-C₆)-alquila, halogênio(C₁-C₆)alquila e hidróxi(C₁-C₆)-alquila,
- 30

e grupos das fórmulas

- $-OR^{19}$,
- $-NR^{20}R^{21}$ ou $-CO-NR^{22}R^{23}$,

em que

5 R^{19} significa fenila, que por sua vez é substituída eventualmente com um grupo da fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

em que

R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila ou (C₁-C₆)-acila,

10 ou

R^{19} significa (C₁-C₆)-alquila, eventualmente substituída uma até três vezes com hidróxi e/ou halogênio,

R^{20} e R^{21} são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, carbamoíla, mono- ou di(C₁-C₆)alquilaminocarbonila, fenila, (C₁-C₆)-acila ou (C₁-C₆)-alquila,

15

sendo que a (C₁-C₆)-alquila mencionada anteriormente é eventualmente substituída com (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-acila, com fenila ou com um heterociclo aromático com 5 até 6 membros, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O,

20

sendo que a fenila mencionada anteriormente e o heterociclo aromático mencionado anteriormente são substituídos eventualmente uma até três vezes, de modo igual ou diferente, com halogênio e/ou hidróxi, e

R^{22} e R^{23} são iguais ou diferentes e significam hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila, e

25

R^7 pode apresentar o significado de R^5 e pode ser igual a este ou diferente deste, e seus sais.

30

Em uma forma de execução preferida, a invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I) 1, em que R^1 representa hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila, particularmente metila.

Em uma outra forma de execução preferida, a invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I), em que R^2 e R^3 , em cada caso inde-

pendentes, representam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila ou 2-hidroxieta, particularmente hidrogênio, metila e 2-hidroxieta.

Em uma outra forma de execução preferida, a invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I), em que R² representa hidrogênio e R³ representa (C₁-C₆)-alcóxi ou (C₃-C₈)-cicloalquila, ou representa (C₁-C₆)-alquila, que é substituída eventualmente com 1 até 3 substituintes, escolhidos dos grupos consistindo em (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alcóxi, halogênio, hidróxi, amino, tri-(C₁-C₆)-alquilsililóxi, um heterociclo aromático com 5 até 6 membros com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, sendo que um heterociclo contendo nitrogênio também pode estar ligado através do átomo de nitrogênio, um heterociclo não-aromático, saturado ou insaturado, com 3 até 8 membros eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, e (C₆-C₁₀)-arila, que por sua vez pode ser substituída com hidróxi ou (C₁-C₆)-alcóxi, ou em uma outra forma preferida de execução, a invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I), em que R⁴ representa hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila, particularmente metila.

Em uma outra forma de execução preferida, a invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I) em que R⁵ representa hidrogênio.

Em uma outra forma de execução preferida, a invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I), em que

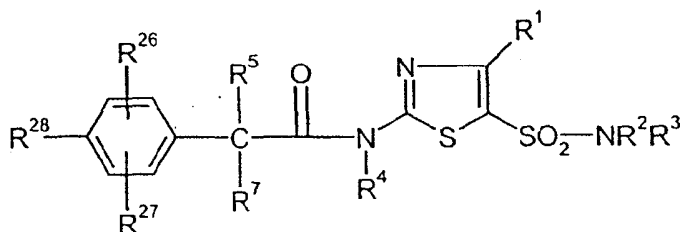
R⁶ representa fenila, que pode ser eventualmente substituída com um até três substituintes escolhidos do grupo consistindo em

- halogênio,
- (C₆-C₁₀)-arila, que pode ser eventualmente substituída com 1 até 3 substituintes escolhidos a partir de (C₁-C₆)-alcanoíla, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, nitro, halogênio-(C₁-C₆)-alquila, halogênio(C₁-C₆)alcóxi, amino, hidróxi, mono- ou di(C₁-C₆)-alcanoquilamino, mono- ou di-(C₁-C₆)-alcanoilamino, (C₁-C₆)-alcoxicarbonilamino, e/ou ciano, e

- um heterociclo aromático, com 5 até 6 membros eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, que pode ser eventualmente substituído com 1 até 2 átomos de halogênio.

5 R^6 representa, particularmente, 1,1'-bifenil-4-ila, 4-(2-piridinilfenila) ou 4-(1H-pirazol-1-il)fenila, sendo que estes radicais podem estar substituídos com 1 até 2 átomos de flúor.

Em uma outra forma de execução preferida, a invenção refere-se a compostos que apresentam a fórmula a seguir:



10 em que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^7 são como definidos na reivindicação 1,
 R^{26} e R^{27} são iguais ou diferentes e representam hidrogênio,
 halogênio, (C_1-C_6) -alcóxi, (C_1-C_6) -alcoxicarbonila, (C_1-C_6) -alquiltio, hidróxi,
 carboxila, (C_1-C_6) -alcóxi parcialmente fluorado com até 6 átomos de flúor,
 15 (C_1-C_6) -alquila, um grupo das fórmulas $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ ou $-CO-NR^{22}R^{23}$,
 em que

R^{19} significa fenila, que por sua vez é substituída eventualmente
 com um grupo da fórmula $-NR^{24}R^{25}$,

em que

20 R^{24} e R^{25} são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, (C_1-C_6) -alquila ou (C_1-C_6) -acila, ou

R^{19} significa (C_1-C_6) -alquila, eventualmente substituída uma até
 três vezes com hidróxi e/ou halogênio,

R^{20} e R^{21} são iguais ou diferentes e significam hidrogênio, car-
 bamoila, mono- ou di (C_1-C_6) alquilaminocarbonila, fenila, (C_1-C_6) -acila ou $(C_1-$
 25 $C_6)$ -alquila,

sendo que a (C_1-C_6) -alquila mencionada anteriormente é eventualmente

substituída com (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-acila, fenila ou com um heterociclo aromático com 5 até 6 membros, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, sendo que a fenila mencionada anteriormente e o heterociclo aromático mencionado anteriormente são substituídos eventualmente uma até três vezes, de modo igual ou diferente, com halogênio e/ou hidróxi, e

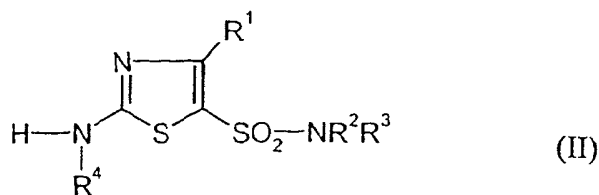
R²² e R²³ são iguais ou diferentes e significam hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila,

R²⁸ representa (C₆-C₁₀)-arila, que pode ser substituída eventualmente com 1 até 3 substituintes, escolhidos a partir de (C₁-C₆)-alcanoíla, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, nitro, halogênio-(C₁-C₆)-alquila, halogênio-(C₁-C₆)-alcóxi, amino, (C₁-C₆)-alquiltio, hidróxi, carboxila, carbamoíla, mono- ou di-(C₁-C₆)-alquil-aminocarbonila, mono- ou di-(C₁-C₆)-alcanoilamino, (C₁-C₆)-alcoxicarbonilamino, (C₁-C₆)-alquilsulfóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, tri-(C₁-C₆)-alquilsililóxi, um heterociclo mono- ou bicíclico, não-aromático, saturado ou insaturado com 3 até 8 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, e/ou ciano, ou

R²⁸ representa um heterociclo aromático com 5 até 6 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, eventualmente substituído com 1 até 3 substituintes, escolhidos a partir de (C₁-C₆)-alcanoíla, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, nitro, halogênio-(C₁-C₆)-alquila, halogênio-(C₁-C₆)-alcóxi, amino, (C₁-C₆)-alquiltio, hidróxi, carboxila, carbamoíla, mono- ou di-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, mono- ou di-(C₁-C₆)-alcanoilamino, (C₁-C₆)-alcoxicarbonilamino, (C₁-C₆)-alquilsulfóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, um heterociclo mono- ou bicíclico, não-aromático, saturado ou insaturado com 3 até 8 membros, eventualmente ligado através de um átomo de nitrogênio, com até 3 heteroátomos da série S, N e/ou O, e/ou ciano, e seus sais.

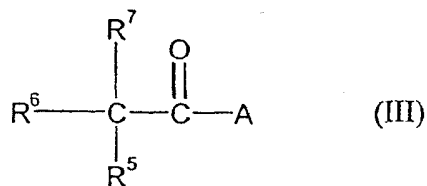
Os compostos da fórmula geral (I) podem ser preparados, reagindo-se

[A] Compostos da fórmula geral (II)



em que

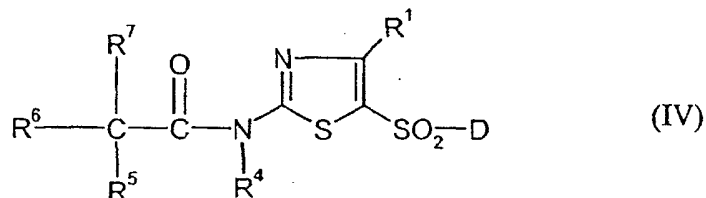
R^1 , R^2 , R^3 e R^4 possuem o significado dado acima, com compostos da fórmula geral (III)



em que

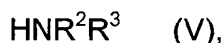
- 5 A representa um grupo de partida como, por exemplo, halogênio, de preferência cloro, ou hidróxi, e R^5 , R^6 e R^7 possuem o significado dado acima, em um solvente inerte, eventualmente em presença de uma base e/ou um agente auxiliar para formar compostos da fórmula (I),

[B] Compostos da fórmula geral (IV)



- 10 em que

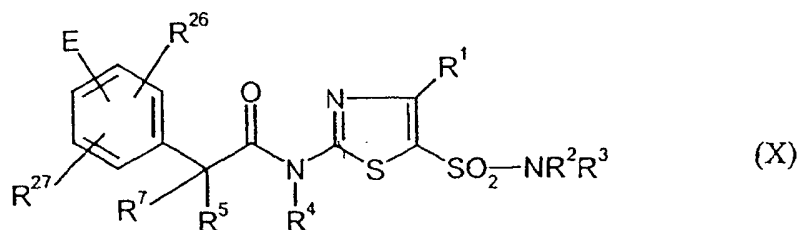
R^1 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 possuem o significado dado acima, e D é um átomo de halogênio, de preferência cloro, com aminas da fórmula geral (V):



em que

- 15 R^2 e R^3 possuem o significado dado acima, em um solvente inerte, para formar compostos da fórmula (I),

[C] Compostos da fórmula geral (X)



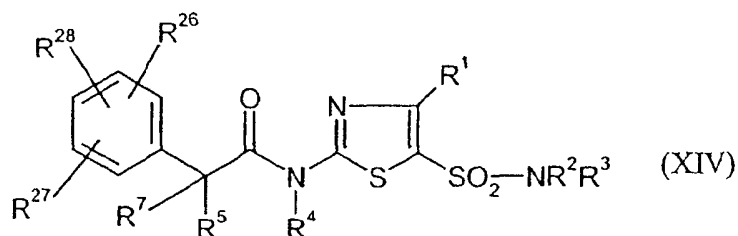
em que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} e R^{27} possuem o significado dado acima, e E é trifluormetanossulfonato ou halogênio, de preferência bromo ou iodo, com ácidos bóricos ou estanoanos da fórmula geral (XI):



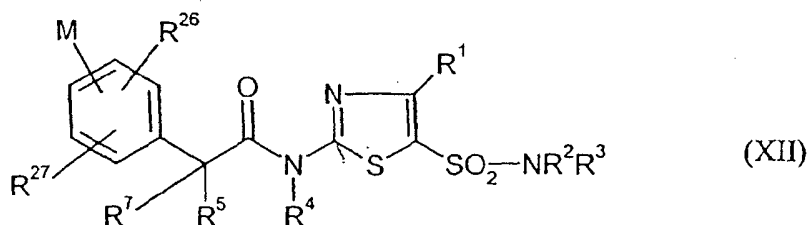
em que

R^{28} possui o significado dado acima e M pode ser, por exemplo, um grupo tri-(C_1 - C_6)-alquilestanila, como um grupo trimetilestanila ou um grupo de ácido bórico, em solventes inertes em presença de catalisadores de paládio, por exemplo, tetraquis(trifenilfosfaino)-paládio(0), eventualmente em presença de bases, por exemplo, fosfato de potássio a temperaturas de 50-140°C para formar compostos da fórmula (XIV)



e

[D] Compostos da fórmula geral (XII)



15 em que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{26} e R^{27} possuem o significado dado acima, e M possui o significado dado acima, com trifluormetanossulfonatos

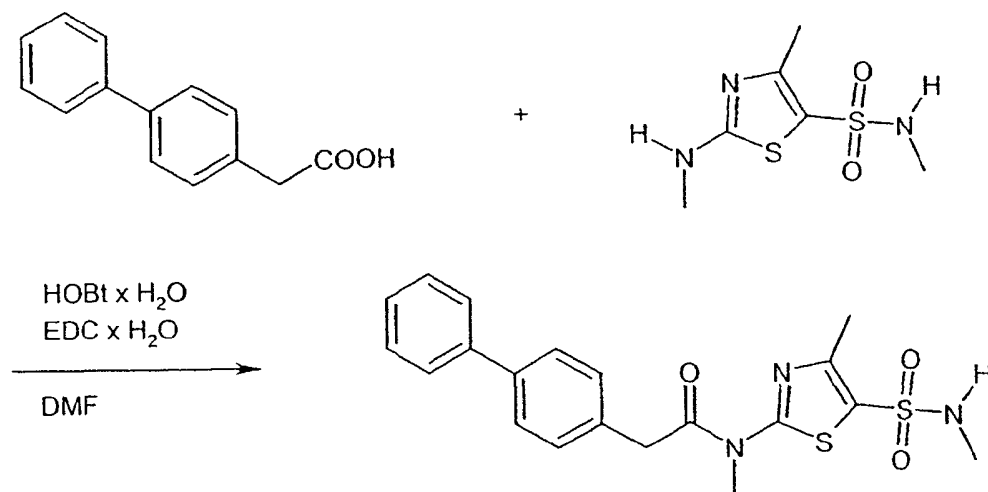
ou halogenetos da fórmula geral (XIII):



em que

R^{28} possui o significado dado acima e E possui o significado
 5 dado acima, em solventes inertes em presença de catalisadores de paládio,
 por exemplo, tetraquis(trifenilfosfano)-paládio (0), eventualmente em presen-
 ça de bases, por exemplo, fosfato de potássio, a temperaturas de 50-140 °C,
 para formar compostos da fórmula (XIV).

10 O processo [A] de acordo com a invenção pode ser elucidado,
 por exemplo, pelo esquema de fórmulas a seguir:



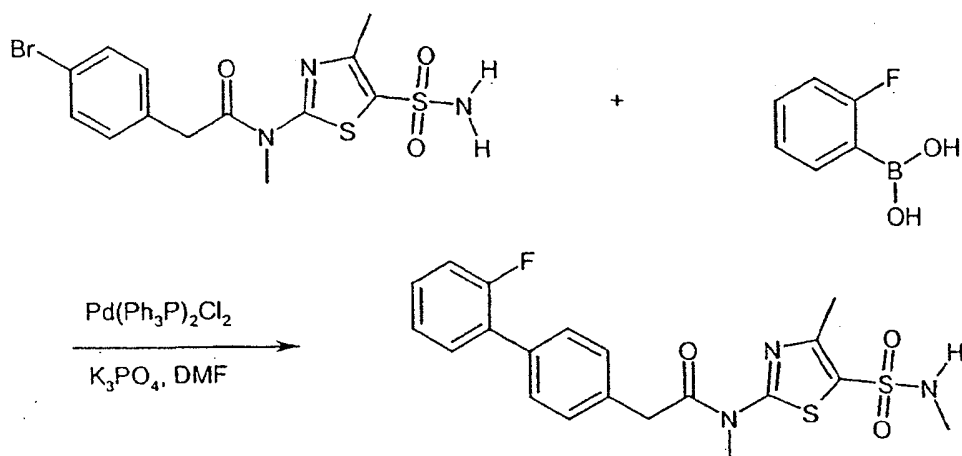
no qual significam:

HOBT: 1-hidróxi-1H-benzotriazol

EDC: N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida x HCl

DMF: N,N-dimetilformamida

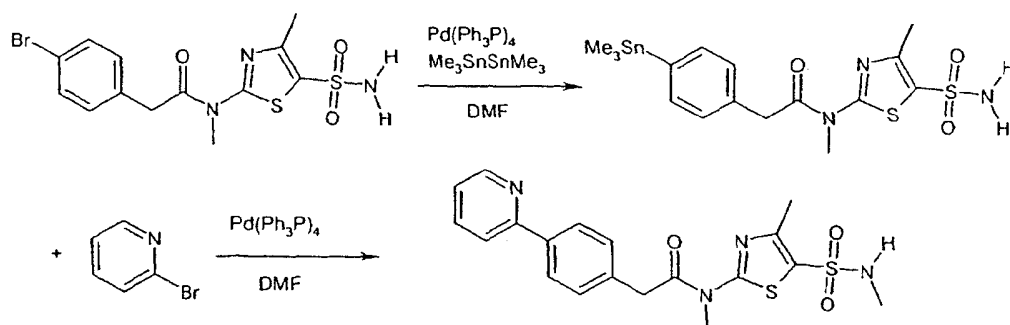
15 O processo [C] de acordo com a invenção pode ser elucidado,
 por exemplo, pelo esquema de fórmulas a seguir:



no qual significam:

DMF: *N,N*-dimetilformamida

O processo [D] de acordo com a invenção pode ser elucidado, por exemplo, pelo esquema de fórmulas a seguir:



5 no qual significam:

DMF: *N,N*-dimetilformamida

Como solventes para os processos [A], [B], [C] e [D] são apropriados solventes orgânicos usuais, que não se modificam sob as condições reacionais. A estes pertencem, de preferência, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter, ou hidrocarbonetos como benzeno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano ou frações de petróleo, ou hidrocarbonetos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno ou clorobenzeno, ou éster acético, dimetil sulfóxido, dimetilformamida (DMF) ou acetonitrila. Do mesmo modo, é possível
10
15 empregar misturas dos solventes mencionados. Preferido é DMF.

Como bases para o processo [A] de acordo com a invenção po-

dem ser empregadas de modo geral bases orgânicas e inorgânicas. A estas pertencem de preferência aminas (trialquil(C₁-C₆)aminas) orgânicas como trietilamina, ou heterociclos como 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), piridina, diaminopiridina, N-
5 metilmorfolina ou N-metilpiperidina ou morfolina. Preferida é trietilamina.

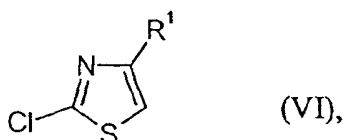
Como agentes auxiliares são apropriados reagentes de desidratação ou de acoplamento em si conhecidos como, por exemplo, carbodiimidias, como diisopropilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida (DCC) ou N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) ou compostos de carbonila
10 como carbonildiimidazol (CDI) ou isobutilcloroformiato, ou compostos de 1,2-oxazólio como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazólio-3-sulfonato, ou compostos de fósforo como anidrido de ácido propanofosfônico, difenilesterazida de ácido fosfórico, benzotriazolil-N-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio-hexafluorofosfato (BOP), ou compostos de urônio como O-benzotriazolil-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio-
15 hexaflúor-fosfato (HBTU), ou cloreto de ácido metanossulfônico, eventualmente em presença de substâncias auxiliares como N-hidroxissuccinimida ou N-hidroxibenzotriazol.

As bases são empregadas de modo geral em uma quantidade de 0,05 até 10 moles, de preferência de 1 mol até 2 moles, em relação a 1
20 mol do composto da fórmula (III).

Os processos de acordo com a invenção são efetuados, de modo geral, em uma faixa de temperatura de -50°C até +100°C, de preferência -30°C até +60°C.

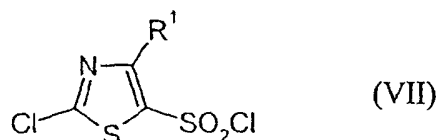
Os processos de acordo com a invenção são efetuados de modo
25 geral sob pressão normal. Mas também é possível efetuar o processo sob pressão mais reduzida ou mais elevada (por exemplo, em uma faixa de 0,5 até 5 bar).

Os compostos da fórmula geral (II) podem ser preparados, por exemplo, transformando-se compostos da fórmula geral (VI)



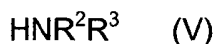
na qual

R^1 possui o significado dado acima,
por meio de reação com o sistema de ácido clorossulfônico/ SOCl_2 , nos
compostos da fórmula geral (VII)



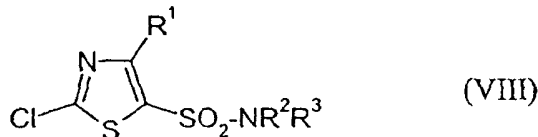
5 em que

R^1 possui o significado dado acima,
a seguir, com aminas da fórmula geral (V)



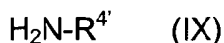
em que

10 R^2 e R^3 possuem o significado dado acima,
em um solvente inerte, preparando-se os compostos da fórmula geral (VIII)



em que

R^1 , R^2 e R^3 possuem o significado dado acima,
e em uma última etapa, efetuando-se uma reação com aminas da fórmula
15 geral (IX)



em que

R^4 possui o significado de R^4 dado acima e é igual a este ou di-
ferente deste, mas não é hidrogênio,
20 em solventes inertes e em presença de uma base.

A reação com ácido clorossulfônico/ SO_2Cl ocorre inicialmente à
temperatura ambiente e a seguir sob temperatura de refluxo do respectivo
éter.

A reação é efetuada, de modo geral, sob pressão normal. No
25 entanto, também é possível efetuar o processo sob pressão mais reduzida

ou mais elevada (por exemplo, em uma faixa de 0,5 até 5 bar).

Como solvente para a reação com as aminas da fórmula geral (V) são adequados álcoois, tais como, por exemplo, metanol, etanol, propanol e isopropanol. É preferido metanol.

5 A reação com as aminas da fórmula geral (V) ocorre à temperatura ambiente e em seguida sob temperatura de refluxo do éter particular.

A reação é realizada de um modo geral a pressão normal. Mas é possível também realizar-se o processo a pressão elevada ou a pressão reduzida (por exemplo, em uma faixa 0,5 bar até 5 bar).

10 A reação com os compostos da fórmula geral (IX) ocorre em éteres como, por exemplo, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano ou glicoldimetiléter. Preferido é metanol.

Como bases podem ser empregadas, de modo geral, bases inorgânicas ou orgânicas. A estas pertencem, de preferência, aminas orgânicas (tri(C₁-C₆)alquilaminas, como trietilamina), ou heterociclos como 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), piridina, diaminopiridina, metilpiperidina ou morfolina. Preferida é trietilamina.

15 As bases são empregadas, de modo geral, em uma quantidade de 0,05 até 10 moles, de preferência de 1 mol até 2 moles, em relação a 1 mol do composto da fórmula (VIII).

Os compostos da fórmula geral (VI) são em parte conhecidos ou podem ser preparados segundo métodos usuais [compare Hantzsch, Chem. Ber. 1927, 60, 2544].

25 Os compostos da fórmula geral (VII) e (VIII) são novos e podem ser preparados como descrito acima.

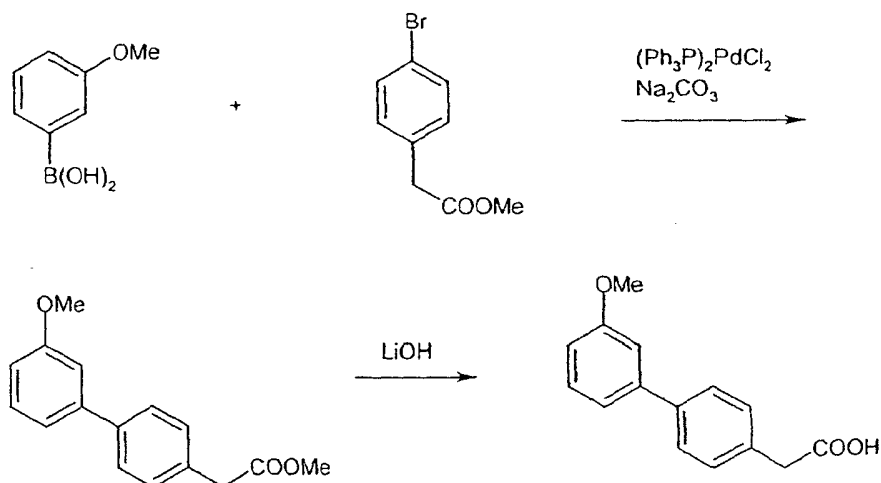
Aminas das fórmulas gerais (V) e (IX) são conhecidas.

Compostos da fórmula geral (III) são conhecidos ou podem ser preparados segundo processos conhecidos da literatura.

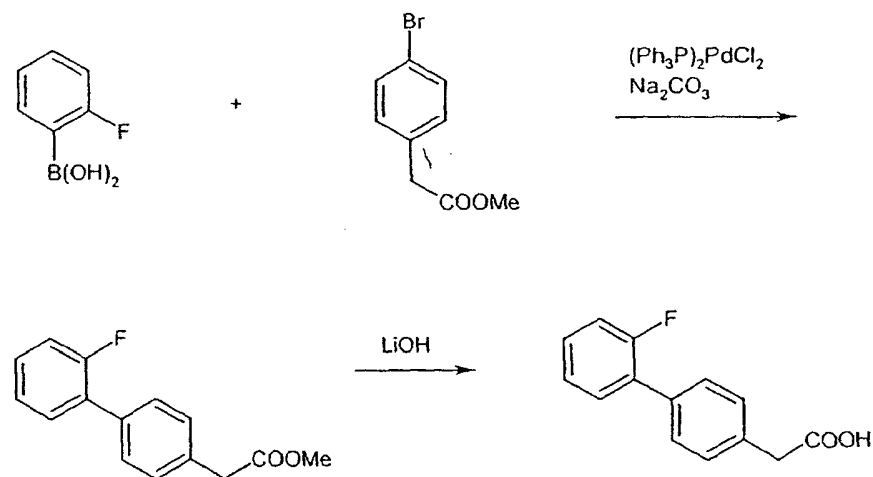
30 Derivados de ácido bifenilmetilcarboxílico ou de ácido bifenilacético da fórmula (III) podem ser preparados de modo em si conhecido, por meio de reações de acoplamento catalisadas com metal de transição, por

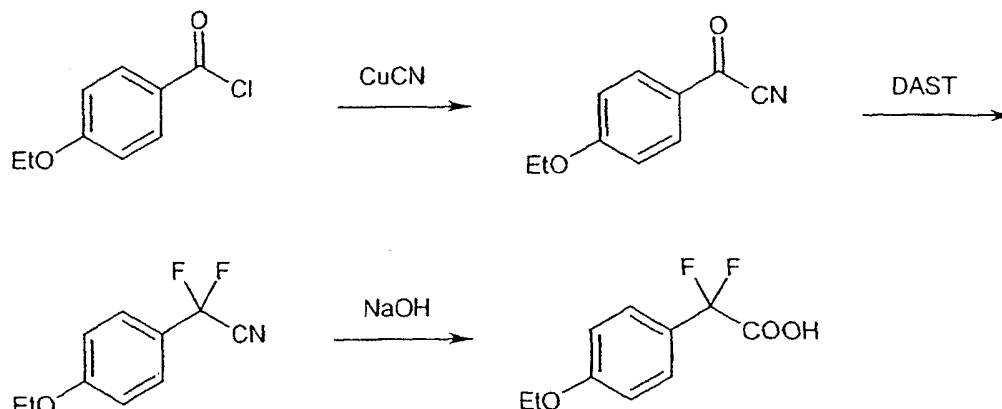
exemplo, catalisada com paládio como, por exemplo, o acoplamento Suzuki ou Stille. Os derivados de ácido piridilfenilmetilcarboxílico da fórmula (III) são conhecidos da literatura (veja, por exemplo, M. Artico et al. Em *Eur. J. Med. Chem.* (1992) 27, 219-228) ou podem ser preparados segundo processos em si conhecidos. Os esquemas reacionais A, B, C e D a seguir ilustram, como exemplo, a síntese de derivados de ácido bifenilacético a partir dos ácidos bóricos correspondentes bem como a síntese de derivados de ácido piridilfenilacético a partir dos compostos de estanila correspondentes:

A:



B:





A fluoração com DAST (trifluoreto de N,N-dietilaminoenxofre) ocorre de acordo com J. Flúor. Chem. 61, 1993, 117.

A presente invenção refere-se, pois, a triazolilamidas substituídas para uso tópico. Em uma forma preferida de execução, a presente invenção refere-se ao uso tópico na pele, olhos ou vagina. Preparações isentas de água mostraram-se muito apropriadas, particularmente preparações isentas de água e não-gordurosas. Particularmente preferidos são ainda os denominados "PEG-isogéis". Verificou-se que com estas preparações também pode ser obtida uma profilaxia de herpes na área genital.

10 Formulação das substâncias ativas

Uso oftalmológico tópico

Para a formação de uma suspensão a 2% em peso, as substâncias ativas são misturadas com Liquifilm© gotas oftalmológicas (Allergan, Ettlingen, Alemanha) (1 ml contendo álcool de polivinila 14 g, bem como substância auxiliar clorobutanol $\frac{1}{2}$ H₂O 5,25 mg, cloreto de sódio), e sonificadas em um tubinho de vidro durante 15 min em um banho de ultra-som a 15°C.

Uso tópico dermatológico

1) Suspensão alcoólica

20 Para a formação de uma suspensão a 2% em peso, as substâncias ativas são misturadas com 30% em peso de miristato de isopropila/ 70% em peso de etanol e sonificadas em um tubinho de vidro durante 15 minutos em um banho de ultra-som a 15°C.

2) Preparações aplicáveis

Para preparo de pomada, a pomada de álcool de cera de lã é empregada segundo DAB 9. A substância ativa é suspensa em uma mistura fundida de 0,5 parte em peso de cetilestearilálcool (qualidade segundo DAB 9), 6 partes em peso de álcool de cera de lã (qualidade segundo DAB 9) e 93,5 partes em peso de vaselina branca (qualidade segundo DAB 9). A mistura é agitada até resfriamento na temperatura ambiente (aproximadamente 21°C).

Para preparação de uma chamada preparação "PEG-isogel", a substância ativa é suspensa ou dissolvida na massa fundida de uma mistura de polietilenoglicol(PEG) de baixo peso molecular e PEG de peso molecular mais elevado.

Após suspensão ou dissolução da substância ativa na massa fundida, a preparação é agitada até resfriamento à temperatura ambiente.

PEG de baixo peso molecular é líquido à temperatura ambiente (aproximadamente 21°C), PEG de elevado peso molecular é sólido à temperatura ambiente (pode ser cortado, ceráceo).

A proporção em mistura dos dois tipos PEG guia-se pela viscosidade necessária da preparação e pelos pesos moleculares médios dos tipos PEG empregados.

Como exemplo podem ser empregadas preparações de 6,5 partes em peso de PEG 400 e 1 parte em peso de PEG 4000 ou 7 partes em peso de PEG 400 e 2 partes em peso de PEG 6000. Faixas de mistura variam de 1:1 até 10:1 (respectivamente partes em peso de PEG de baixo peso molecular para PEG de elevado peso molecular). Preferida é a faixa de 2:1 até 8:1, particularmente preferida a faixa de 3:1 até 7:1.

Como outra preparação de gel é empregado um gel de poliacrilato (chamado "carbogel"), que consiste em 1 parte em peso de Carbopol 974 P NF (Fabricante Firma BF Goodrich, USA), 5 partes em peso de isopropil álcool, 5 partes em peso de lixívia de soda cáustica a 5% em peso (m/m) e 89 partes em peso de água. Para preparo da preparação, o carbopol é dispersado em água. A lixívia de soda cáustica é adicionada, em etapas,

sob agitação. Forma-se um gel.

Efeito *in vivo*

Modelo de herpes ocular

Ratos fêmeas com 6 semanas de idade, linhagem BALB/cABom
5 (peso 19 g), foram comprados de um criador comercial (M&B A/S, Dinamarca) e uma semana depois infestados com HSV. Os animais foram anestesiados com dietiléter (Merck) em um recipiente de vidro fechado. Para a infecção ocular a córnea do olho direito foi levemente fendida com uma cânula estéril (0,4 x 20 mm) três vezes na horizontal e três vezes na vertical. A córnea assim preparada foi inoculada com 5 µl de suspensão de vírus (5 x 10⁷
10 pfu HSV-2G, 7,5 x 10⁷ pfu HSV-Iwalki). Os animais infectados são controlados diariamente e procurados quaisquer sinais de infecção HSV (Blefarite, Keratite, Encetalite). Para animais infectados é dado o índice de doença 1, em animais livres de sintomas é dado o índice de doença 0. O respectivo
15 índice de doença dos grupos nos respectivos dias é calculado por meio de soma de todos os animais do grupo. O índice de doença cumulativo é calculado pelo acúmulo dos índices de doença em cada dia. A infecção leva à morte 90-100% dos animais não-tratados por meio de uma infecção generalizada com sintomas proeminentes no sistema nervoso central, em média
20 entre 5 e 8 dias. Animais moribundos são sacrificados. O tratamento ocorre inicialmente 3 h após a infecção 5 x ao dia durante 5 dias por meio de instilação de 5 µl de uma suspensão de substância ativa a 2% em peso em Liquifilm® gotas oculares (Allergan, Ettlingen, Alemanha) (1 ml contendo polivinil álcool 14 mg, bem como substância auxiliar clorobutanol ½ H₂O 5,25
25 mg, cloreto de sódio) sobre o olho direito infestado dos animais.

Modelo de Propagação da forma Zoster

Ratos fêmeas sem pelos, com 6 semanas de idade (C3H/TifBom-br), foram comprados de um criador comercial (M&B A/S, Dinamarca) e uma semana depois infectados com HSV. Os animais foram
30 anestesiados com dietiléter (Merck) em um recipiente de vidro fechado. Para a infecção dermal a pele do flanco direito ou na faixa da nuca dos animais foi fendida em cruz 10 x com uma cânula estéril (0,6 x 25 mm). A pele assim

preparada é inoculada com 10 µl de suspensão do vírus (1×10^6 pfu HSV-2G; $1,5 \times 10^6$ pfu HSV-Iwalki). Os animais são inspecionados diariamente e o índice de doença é determinado por meio da escala a seguir: 0: nenhum sinal visível de infecção, 1: formação de vesículas, 2: leve difusão na dermatose (Zoster), 3: grande área acometida (Zoster), 4: faixa Zoster confluyente, 5: paralisção das extremidades, 6: morte. O respectivo índice de doença do grupo no respectivo dia é calculado pelo valor médio de todos os animais do grupo. O índice de doença cumulativo é calculado pelo acúmulo dos índices de doença em cada dia. A infecção leva à morte 90-100% dos animais não-tratados por meio de uma infecção generalizada com sintomas proeminentes no sistema nervoso central, em média entre 5 e 8 dias. Animais moribundos são sacrificados. O tratamento ocorre inicialmente 6 h após a infecção 3 x ao dia durante 5 dias por meio de fricção da região infectada com uma formulação contendo a substância ativa.

15 Exemplos

Exemplo 1:

Efeito no tratamento tópico no modelo de herpes ocular (uso oftalmológico)

O tratamento tópico (gotas oculares) de animais infectados com HSV ocular mostra surpreendentemente um profundo efeito das tiazolilamidas (representada como exemplo por N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida e N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2',5'-difluor-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida. Em comparação com o padrão terapêutico atual Zovirax® distingue-se uma nítida superioridade. Isto vale tanto para a ocorrência de aparecimento da doença no próprio olho (Blefarite, Keratite) quanto para o impedimento do alastramento de uma infecção generalizada de herpes no animal infectado (Encefalite e morte). A atividade é dada para infecções com HSV-1 e HSV-2.

A tabela 1 mostra o índice dos animais sobreviventes no décimo sexto dia após a infecção de 10 animais com uso oftalmológico tópico 5 x ao dia (do dia 0 até dia 4 após a infecção) de suspensões a 2% em peso das substâncias dadas.

Tabela 1

Substância	HSV-1	HSV-2
Placebo	0	0
Aciclovir®	7	1
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida	10	9
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2',5'-difluór-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida	10	4

A tabela 2 mostra o índice cumulativo doença do dia 0 até o dia 16 após a infecção de 10 animais com uso oftalmológico tópico 5 x ao dia (do dia 0 até o dia 4 após a infecção) de suspensões a 2% em peso das substâncias dadas.

Tabela 2

Substância	Índice de doença Infecção com HSV-1	Índice de doença Infecção com HSV-2
Placebo	120	132
Aciclovir®	33	90
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida	0	7
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2',5'-difluór-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida	0	42

Exemplo 2:

Efeito no tratamento tópico no modelo de preparação da forma

O tratamento tópico (suspensão de substância ativa a 2% em peso em 30% em peso de isopropilmiristato, 70% em peso etanol) de animais infectados via percutânea no flanco direito com HSV-2 mostra surpreendentemente um profundo efeito das tiazolilamidas (representadas, por exemplo, por:

- N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-metilaceta-

mida

- N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida

5 - N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(3'-flúor-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida

- N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida).

Em comparação com o padrão terapêutico atual Zovirax® nota-se uma nítida superioridade.

10 A tabela 3 mostra o índice de doença cumulativa do dia 0 até o dia 21 após a infecção de 10 animais com uso tópico sobre a pele 2 x ao dia (do dia 0 até o dia 4 após a infecção) de suspensões a 2% em peso das substâncias dadas.

Tabela 3

Substância	Índice de doença
Placebo	101,4
Aciclovir	37,5
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida	7,9
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-flúor-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida	0,2
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(3'-flúor-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida	0,3
(N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida)	0,3

15 Exemplo 3:

Efeito no tratamento tópico com diferentes formulações

Como preparações são empregados:

- 3% em peso (m/m) de substância ativa em pomada de álcool de cera de lâ DAB 9 (composição e preparação veja "Preparações aplicáveis").
- 20 • 3% em peso (m/m) de substância ativa em PEG isogel (de 6,5 partes em peso PEG 400 e 1 parte em peso PEG 4000, preparação veja "Prepara-

ções aplicáveis").

- 3% em peso (m/m) de substância ativa em gel de poliacríalto (chamado carbogel) (preparação veja "Preparações aplicáveis").
- Em um PEG isogel isento de substância ativa (de 6,5 partes em peso de PEG 400 e 1 parte em peso de PEG 4000, preparação veja "Preparações aplicáveis", no entanto não é incorporada qualquer substância ativa) serve como controle de placebo.

O tratamento tópico (diferentes formulações com 3% em peso de teor de substância ativa) de animais infectados percutaneamente na região do pescoço com HSV-2G (atidade isolada) mostra surpreendentemente um profundo efeito das tiazolilamidas (representadas, por exemplo, por N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridil)fenil]acetamida) com todas as formulações testadas. A formulação PEG isogel N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridil)fenil]acetamida bem como a formulação com álcool de cera de lã é superior à pomada ocular Zovirax® (Glaxo Wellcome®). A tabela 4 mostra o índice cumulativo da doença do dia 0 até o dia 21 após a infecção de 10 animais com uso tópico 2x ao dia sobre a pele (do dia 0 até dia 4 após a infecção) de formulações a 3% em peso das substâncias dadas.

20

Tabela 4

Substância	Índice de doença
Não-tratados	99
Placebo PEG-isogel	101
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida <i>Álcool de cera de lã</i>	1,1
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida <i>PEG isogel</i>	0,4
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida <i>Carbogel</i>	10
Pomada ocular Zovirax® (Aciclovir)	3,6

Exemplo 4:

Efeito do tratamento tópico durante 2 dias

Como preparações são empregados:

- 2% em peso (m/m) de substância ativa em PEG isogel (de 6,5 partes em peso de PEG 400 e 1 parte em peso de PEG 4000, preparação veja "Preparações aplicáveis").
- Um PEG isogel isento de substância ativa (de 6,5 partes em peso de PEG 400 e 1 parte em peso de PEG 4000, preparação veja "Preparações aplicáveis", no entanto não é incorporada qualquer substância ativa) serve como controle de placebo.

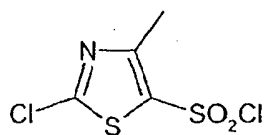
O tratamento tópico (2% em peso de teor de substância ativa, PEG isogel) de animais infectados pela pele na região do pescoço com HSV-2G (atidade isolada) mostra com tratamento de apenas 4 vezes (2 dias 2x ao dia) surpreendentemente um profundo efeito das tiazolilamidas (representadas, por exemplo, por N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida. Esse teste mostra mais uma vez nitidamente o excelente efeito tópico das substâncias. Uma infecção, que sem tratamento leva todos os animais à morte, é totalmente suprimida pelo tratamento de apenas 4 vezes. A tabela 5 mostra o índice cumulativo da doença do dia 0 até o dia 21 após a infecção de 10 animais com uso tópico 2 vezes ao dia sobre a pele (dia 0 até dia 1 após a infecção) de formulações a 2% em peso das substâncias dadas.

Tabela 5

Substância	Índice de doença
Placebo	96,9
N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida	0,3

Compostos de partida25 Exemplo I

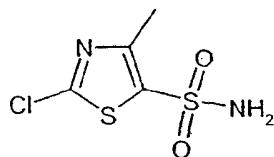
Cloreto de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonila



150 g (1,12 mol) de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol são gotejados, à temperatura ambiente, em uma solução de 331 g (2,81 mmoles) de cloreto de tionila em 653 g (5,61 mmoles) de ácido clorossulfônico. A solução é aquecida até refluxo durante 48 horas. A seguir, a mistura é vertida em 3 l de água gelada e extraída com 4 x 400 ml de diclorometano. As fases orgânicas reunidas são lavadas com 2,5 l de água, secas com sulfato de sódio e concentradas. Após destilação do produto bruto são obtidos 233,7 g de produto em forma de óleo. (Ponto de ebulição 87-96 °C, 0,7 mbar, GC 98,1%, rendimento 89,6%).

Exemplo II

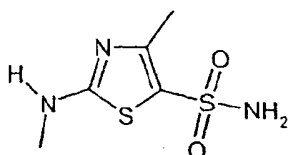
2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida



A uma solução de 208 g (a 95%, 0,9 mol) de cloreto de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonila em 1000 ml de tetrahydrofurano são gotejados, a -10° C, 117,7 g (1,8 mol) de uma solução aquosa de amoníaco a 26%. Deixa-se durante 2 horas sem resfriamento e concentra-se a seguir o preparado reacional no vaporizador rotativo. O produto bruto é empregado na etapa seguinte sem outra purificação.

Exemplo III

4-metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamida



144 g (0,576 mol) de 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida são colocados, em temperatura ambiente, em 600 ml de acetonitrila e adicionados dosadamente, à temperatura ambiente, 147 g (1,9 mol) de uma solução

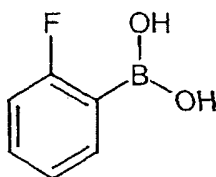
aquosa de metilamina a 40%. O preparado reacional é agitado durante 6 h a 50° C e a seguir concentrado no vaporizador rotativo. O resíduo é misturado com água, separado por filtração sob sucção e secado.

Rendimento: 78 g (66%)

5 Ponto de fusão: 194°C

Exemplo IV

Ácido 2-fluorfenilbórico



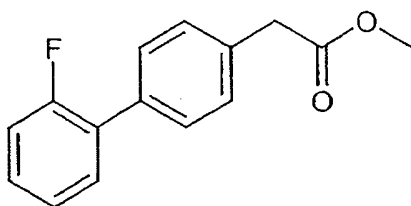
155 g (0,86 mol) de 2-fluorbromobenzeno são colocados, sob argônio, em 732 ml de tetrahydrofurano absoluto e lentamente misturados a -78°C com 600 ml de 1,6 M n-butil-lítio em hexano. É agitado durante 2 h a -78°C. A seguir são gotejados, a -78°C, 298 ml (1,28 mol) de trimetiléster de ácido bórico. Após 1 hora é retirado o resfriamento e a mistura reacional é agitada durante a noite e aquecida até temperatura ambiente. Para o processamento o preparado é misturado, a 0°C, com 346 ml de solução saturada de cloreto de amônio, o pH é ajustado em 6 com 1N HCl e a fase aquosa é extraída 3 vezes com 250 ml, de cada vez, de cloreto de metileno. As fases orgânicas unificadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio e secas com sulfato de magnésio. Obtém-se o exemplo IV em forma de um sólido bege.

20 Rendimento: 60,0 g (48%)

EM (EI, m/z): 140 (80%, [M]⁺), 96 (100%, [C₆H₅F]⁺)

Exemplo V

Metiléster de ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético



47,6 g (0,21 mol) de metiléster de ácido 4-bromofenilacético são

colocados, sob argônio, em 400 ml de tetrahidrofurano absoluto e misturados, a temperatura ambiente, com 320 ml de 1M solução de soda e 40 g (0,28 mol) de ácido 2-fluorfenilbórico. Após adição de 7,0 g (0,01 mol) de cloreto de bis(trifenilfosfato)paládio(II) é aquecido durante 18 h sob refluxo.

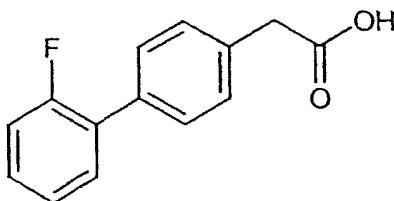
- 5 Após o resfriamento é diluído com 500 ml de água e extraído três vezes com 300 ml, cada vez, de etiléster de ácido acético. As fases orgânicas reunidas são lavadas de cada vez com 400 ml de solução saturada de cloreto de amônio, água e solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de magnésio e isentadas do solvente no vácuo. Obtém-se o exemplo V após
- 10 filtração com sílica gel (éter de petróleo/ etiléster de ácido acético 10:1) como óleo incolor.

Rendimento: 46,0 g (94%)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 3,71 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 7,18 – 7,46 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 1,7 Hz; 2H).

15 Exemplo VI

Ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético



- 26,5 g (0,11 mol) de metiléster de ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético são colocados em 50 ml de etanol e misturados, a temperatura ambiente, com uma solução de 12,8 g (0,19 mol) de lâminas de hidróxido de
- 20 potássio em 25 ml de água. A seguir, é aquecido durante 4 h sob refluxo. Após o resfriamento, a mistura bruta é concentrada no vácuo, o resíduo é dissolvido em 100 ml de água e ajustado ácido com ácido clorídrico concentrado. O precipitado é separado por filtração, lavado várias vezes com água e o sólido é seco. Obtém-se o exemplo VI em forma de cristais brancos.

- 25 Rendimento: 22,7 g (91%)

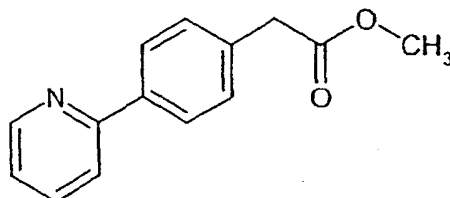
Ponto de fusão: 102° C

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 3,74 (s, 2H), 7,18 – 7,47 (m, 4H), 7,41 (d,

$J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H), 7,57 (dd, $J_1 = 8,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 1,6 \text{ Hz}$; 2H).

Exemplo VII

Metiléster de ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético



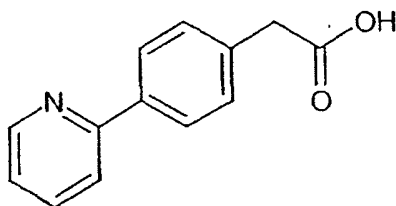
7,85 g (34,4 mmoles) de metiléster de ácido 4-bromofenilacético
 5 são colocados, sob argônio, em 95 ml de tolueno e misturados, a temperatu-
 ra ambiente, com 7,97 g (61,7 mmoles) de diisopropiletilamina, 9,50 g (37,7
 mmoles) de 2-trimetilestanilpiridina e 0,4 g (0,3 mmol) de tetra-
 quis(trifenilfosfato)paládio (0). A seguir, é aquecido durante 18 h sob refluxo.
 Após o resfriamento é lavado, de cada vez, com 100 ml de 1N de ácido clo-
 10 rídrico e solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi re-
 jeitada. As fases aquosas ácida e básica foram ajustadas neutras, extraídas
 de cada vez com 100 ml de diclorometano e as fases orgânicas unificadas
 foram secas com sulfato de magnésio e isentadas de solvente no vácuo.
 Obtém-se o exemplo VII após cromatografia com sílica gel (tolueno / etiléster
 15 de ácido acético gradiente 5:1 – 1:1) como óleo incolor.

Rendimento: 1,6 g (19%)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $d^6\text{-DMSO}$, δ/ppm): 3,64 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 7,33 – 7,40
 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H), 7,86 – 7,90 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$;
 1H), 8,05 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H), 8,67 (d, $J = 4,2 \text{ Hz}$, amplo; 1H).

20 Exemplo VIII

Ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético



700 mg (3,11 moles) de metiléster de ácido [4-(2-

piridinil)fenil]acético são colocados em 5 ml de tetrahidrofurano e misturados, à temperatura ambiente, com 6,2 ml de uma solução de hidróxido de potássio 1M em água. A seguir, é misturado durante 18 h, a temperatura ambiente, em seguida o solvente é largamente retirado no vácuo o resíduo é extraído em 10 ml de água e é ajustado um valor pH de aproximadamente 5 com 2N ácido clorídrico. Extração, por duas vezes, da fase aquosa, cada uma com 10 ml de diclorometano, após secagem das fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio e retirada do solvente no vácuo, fornece o composto do exemplo VIII em forma de um sólido.

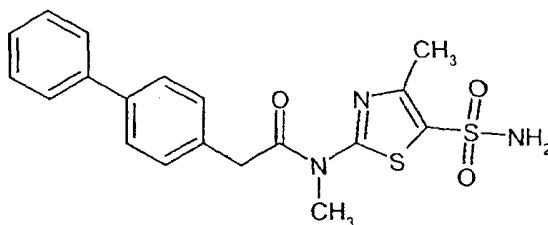
10 Rendimento: 300 mg (46%)

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO, δ/ppm): 3,76 (s, 2H), 7,45 – 7,51 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz; 2H), 8,00 (td, J₁ = 7,7 Hz, J₂ = 1,9 Hz; 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz; 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,78 (dt, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 0,9 Hz; 1H).

Exemplos de preparação

15 Exemplo 15

N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-metil-acetamida



138,2 mg (0,65 mmol) de ácido 4-bifenilacético e 99,7 mg (0,65 mmol) de hidrato de 1-hidróxi-1H-benzotriazol são colocados, a temperatura ambiente, em 5 ml de dimetilformamida. 150 mg (0,72 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida e 138,7 mg (0,72 mmol) de hidrocloreto de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida são adicionados e o preparado é agitado, a temperatura ambiente, durante 72 horas. A seguir, o preparado reacional é separado por filtração sob sucção e o resíduo é re-

25 cristalizado a partir de 2-propanol. Obtém-se um sólido branco.

Rendimento: 240 mg (83,0%)

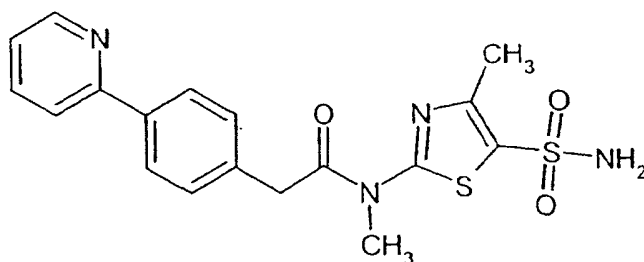
Ponto de fusão: 191° C

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO, δ/ppm): 2,47 (s, 3H; parcialmente sob sinal

DMSO), 3,71 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 7,32 – 7,70 (m, 11H).

Exemplo 38

N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida



5 300 mg (1,41 mmol) de ácido [4-(2-piridinil)fenil]acético e 190 mg (1,41 mmol) de hidrato de 1-hidróxi-1H-benzotriazol são colocados, a temperatura ambiente, em 4 ml de dimetilformamida. 307 mg (1,48 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida e 284 mg (1,48 mmol) de hidrocloreto de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida são adicionados e o
10 preparado é agitado, a temperatura ambiente, durante 18 horas. A seguir, é isentado do solvente no vácuo, o resíduo é retomado em tolueno e o solvente novamente retirado no vácuo. O resíduo é agitado com 15 ml de água e 3 ml de metanol, a seguir separado por filtração e o filtrado é pós-extraído com 20 ml de diclorometano. Sólido e fase de diclorometano são unificados
15 e o solvente retirado no vácuo. Obtém-se o composto do exemplo 38 em forma de sólido branco.

Rendimento: 440 mg (74,0 %)

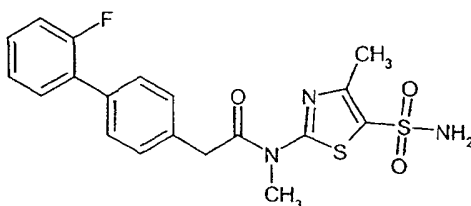
Ponto de fusão: 188-192° C

EM(ESI, m/z): 403 (100%, [M+H]⁺)

20 ¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO, δ/ppm): 2,38 (s, 3H; sob sinal DMSO), 3,64 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,28 – 7,26 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz; 2H), 7,58 (s, 2H), 7,82 – 7,96 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz; 2H), 8,61 (m; 1H).

Exemplo 57

25 N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida



17,33 g (73,3 mmoles) de ácido (2'-flúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético e 9,9 g (73,3 mmoles) de hidrato de 1-hidróxi-1H-benzotriazol são colocados, a temperatura ambiente, em 600 ml de dimetilformamida. 16,84 g (81,4 mmoles) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida e 15,58 g (81,4 mmoles) de hidrocloreto de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida são adicionados e o preparado é agitado, a temperatura ambiente, durante 18 horas. A dimetilformamida é constantemente retirada, a 50° C, no alto vácuo; o resíduo é extraído em 400 ml de diclorometano e a seguir lavado, de cada vez, com 350 ml de água e 10% de solução de ácido cítrico. Após secagem com sulfato de magnésio e retirada do solvente no vácuo, obtém-se o composto do exemplo 57 em forma de sólido branco.

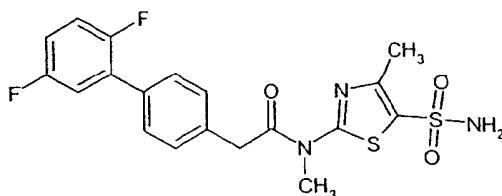
Rendimento: 23,2 g (76,0 %)

Ponto de fusão: 211° C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 2,58 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,13 – 7,46 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz; 2H), 7,56 (d, amplo, J = 8,1 Hz; 2H).

Exemplo 87

N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2',5'-diflúor-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida



1,00 g (4,0 mmoles) de ácido (2',5'-diflúor[1,1'-bifenil]-4-il)acético e 0,54 g (4,0 mmoles) de hidrato de 1-hidróxi-1H-benzotriazol são colocados, a temperatura ambiente, em 15 ml de dimetilformamida. 0,84 g (4,0 mmoles) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida e 0,77 g (4,0 mmoles) de

hidrocloro de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcabodiimida são adicionados e o preparado é agitado, a temperatura ambiente, durante 18 horas. A dimetilformamida é constantemente retirada a 50°C, no alto vácuo; o resíduo é agitado 3 vezes com 50 ml de água de cada vez, separado por filtração, 5 misturado com 50 ml de isopropanol e novamente separado por filtração. Após retirada do solvente no vácuo, obtém-se o composto do exemplo 87 em forma de sólido levemente amarelado.

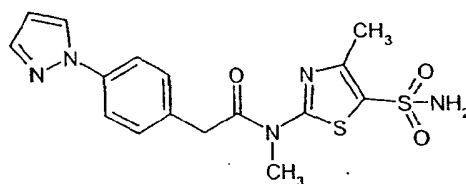
Rendimento: 0,83 g (47,3 %)

Ponto de fusão: 184°C

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO, δ/ppm): 2,49 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 7,22 – 7,46 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz; 2H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz; 2H), 7,65 (s, 2H).

Exemplo 126

15 N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]acetamida



0,100 g (0,48 mmol) de 2-metilamino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida são dissolvidos em 10 ml de N,N-dimetilformamida e misturados, à temperatura ambiente, com 0,110 g (0,53 mmol) de ácido [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]acético, 0,070 g (0,53 mmol) de 1-hidróxi-1H-benzotriazol e 20 0,070 g (0,53 mmol) de N,N'-diisopropilcarbodiimida. A solução é agitada, a temperatura ambiente, durante a noite. A seguir, a mistura é vertida em água e a fase aquosa é extraída três vezes com etiléster de ácido acético. As fases orgânicas unificadas são secas com sulfato de sódio e concentradas. O produto bruto é finamente purificado em um HPLC preparativo (coluna 25 RP18; eluente: gradiente acetonitrila – água).

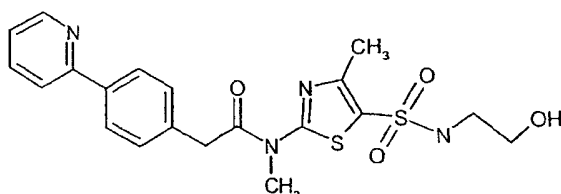
Rendimento: 0,11 g (59%)

LC-EM (método: SMKL-NI-ILow Vol HCL): tempo de retenção: 3,65

EM(ESI): 783 (2Mz + H), 392 (Mz + H).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, δ/ppm): 2,48 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,55 (t, J = 2Hz; 1H), 7,38 (d, J = 7 Hz; 2H), 7,65 (s, 2H), 7,75 (d, J = 2 Hz; 1H), 7,82 (d, J = 7 Hz; 2H), 8,49 (d, J = 2Hz; 1H).

Exemplo 127



5 Método: SMKL-NI

Tipo de aparelhagem EM:	Finnigan MAT 900S
	Ionização: ESI positivo

Tipo de aparelhagem HPCL:	TSP: P4000, AS3000, UV3000HR
Cabeça de bomba:	normal

Coluna:	Symmetry C 18
Fornecedor:	150 mm x 2,1 mm 5 µm
	Waters

Detector UV DAD:	210 nm
Temperatura de forno:	40°C

Gradiente:	Tempo	A:%	B:%	C:%	D:%	Fluxo
	0	10,0	45	45	--	0,6
	4	90	5	5	--	0,6
	9	90	5	5	--	0,6
	9,5	10,0	45	45	--	0,8
	11,5	10,0	45	45	--	0,8
	12	10,0	45	45	--	0,6

A:	CH ₃ CN
B:	HCl 0,01n
C:	H ₂ O
D:	--

REIVINDICAÇÕES

1. PREPARAÇÃO PARA USO TÓPICO, caracterizada por compreender de 0,5 até 20% em peso de um composto selecionado dentre:

- 5 N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida;
- N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2',5'-difluor-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida;
- 10 N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,1'-bifenil)-4-il)-N-metilacetamida;
- N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(2'-fluor-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida;
- N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(3'-fluor-1,1'-bifenil-4-il)-N-metilacetamida;

15 em que a preparação ainda compreende pelo menos um ingrediente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em gotas oculares compreendendo polivinil álcool 14 mg e clorobutanol $\frac{1}{2}$ H₂O 5,25 mg por ml, bem como cloreto de sódio, uma mistura de 30% em peso de miristato de isopropila e 70% em peso de etanol, uma pomada de álcool de cera de lã que consiste em 0,5 parte em peso de cetilestearil álcool, 6 partes em peso de álcool de cera de lã e 93,5 partes em peso de vaselina branca e um gel de poliacrilato, sendo que no caso de gotas oculares e

20 mistura de miristato de isopropila e etanol, a preparação contém 2% em peso do composto.

25 2. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender de 1 a 5% em peso do composto, conforme definido na reivindicação 1.

30 3. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender de 2 a 3% em peso do composto, conforme definido na reivindicação 1.

4. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender o composto, conforme definido na reivindicação 1, na forma de suspensão ou pomada.

5. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizada por compreender o composto, conforme definido na reivindicação 1, na forma de gel.

6. USO DE UMA PREPARAÇÃO, conforme definida na reivindicação 1, caracterizado por ser para a preparação de um
5 medicamento para tratar doenças virais.

RESUMO

Patente de Invenção: "**PREPARAÇÃO PARA USO TÓPICO E USO DE UMA PREPARAÇÃO**".

5 A presente invenção refere-se ao uso tópico de tiazolil-amidas substituídas no tratamento de doenças herpéticas em pessoas, ao uso tópico de preparações apropriadas, bem como a sua preparação.