

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

(21) PI 0713901-2 A2

(22) Data de Depósito: 26/06/2007
(43) Data da Publicação: 08/01/2013
(RPI 2192)



(51) Int.CI.:
C07H 19/167
A61K 31/7076
A61P 25/02
A61P 29/00
A61P 19/02

(54) Título: COMPOSTOS TERAPÊUTICOS

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2006 SE 0601396-5,
11/08/2006 US 60/837,308

(73) Titular(es): Biovitrum AB

(72) Inventor(es): SAVORY, Edward, Daniel

(74) Procurador(es): Claudio Azabas e Magnus Aspeby

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007056375 de
26/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/000743de
03/01/2008

(57) Resumo: COMPOSTOS TERAPÊUTICOS. A invenção refere-se a um método para aumentar a absorção oral de um fármaco de análogos de adenosina pelo uso de pró-fármacos 2,3-metilideno acetal de adenosina e ao uso destes pró-fármacos como medicamentos. A invenção refere-se adicionalmente a compostos que são pró-fármacos agonistas de receptor de adenosina, e a seu uso como compostos terapêuticos, em particular como compostos analgésicos ou antiinflamatórios, ou como fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARDs), e a métodos para a prevenção, tratamento ou melhora de dor ou inflamação utilizando-se estes compostos.

COMPOSTOS TERAPÉUTICOS**CAMPO TÉCNICO**

A invenção refere-se a um método para melhorar a absorção oral de fármaco de análogos de adenosina pela utilização de pró-fármacos de 2',3'-metilideno acetal adenosina, e ao uso destes pró-fármacos como medicamentos. A invenção refere-se adicionalmente a compostos que são pró-fármacos de agonistas do receptor de adenosina, e a seu uso como compostos terapêuticos, em particular como compostos analgésicos ou antiinflamatórios, ou como fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARDs), e a métodos para a prevenção, tratamento ou melhora da dor ou inflamação pela utilização destes compostos.

15 ANTECEDENTES DA TÉCNICA

A adenosina é um hormônio/neurotransmissor local onipresente que atua sobre quatro receptores conhecidos, os receptores A1, A2A, A2B e A3 de adenosina. Em geral, a adenosina funciona no sentido a equilibrar o suprimento e demanda de energia nos tecidos. Por exemplo, no coração a adenosina liberada reduz os batimentos cardíacos por uma ação mediada pelo receptor A1 nos nós e átria (Belardinelli, L & Isenberg, G, Am. J. Physiol. 224, H734-H737), enquanto que simultaneamente dilatando a artéria coronária para aumentar o suprimento de energia (isto é, glicose, gordura e oxigênio) (Knabb *et al.*, Circ. Res. (1983) 53, 33-41). Similarmente, durante uma inflamação, a adenosina funciona no sentido a inibir a atividade inflamatório, enquanto que em condições de atividade nervosa excessiva (por exemplo, epilepsia) a adenosina

iniba a descarga nervosa (Klitgaard *et al.*, Eur. J. Pharmacol. (1993) 242, 221-228). Este sistema, ou uma variante deste, está presente em todos os tecidos.

A adenosina em si pode ser utilizada para diagnosticar e tratar taquicardia supraventricular. Os agonistas do receptor A1 de adenosina são conhecidos por atuar como analgésicos potentes (Sawynok, J. Eur. J. Pharmacol. (1998) 347, 1-11; Giffin *et al.*, (2003) 23, 4, 287-292). Recentemente se mostrou que agonistas A2a produzem alívio significativo da dor em condições de sensibilidade à dor aumentada (tal como hiperalgia neuropática e inflamatória) (WO 2004/052377; WO 2004/078183; WO 2004/078184; WO 2005/084653) e são conhecidos por apresentar atividade antiinflamatória (ver, por exemplo a patente US 5.877.180; WO 99/34804; Linden *et al.*, Expert Opin. Investig. Drugs (2005) 14, 7, 797-806; Sitkovsky *et al.*, TRENDS in Immunology (2005) 26, 6, 299-304; Linden *et al.*, Journal of Immunology (2006) 117, 2765-2769; Cronstein *et al.* (2004) 25, 1, 33-39). Em animais experimentais, mostrou-se que os agonistas do receptor A2A são efetivos contra uma ampla variedade de condições incluindo sepse (Linden *et al.*, The Journal of Infectious Diseases (2004) 189, 1897-1904), artrite (Cohen *et al.*, J. Orthop. Res. (2005) 23, 5, 1172-1178; Cohen *et al.*, J. Orthop. Res. (2004) 22, 2, 427-435), e lesão por isquemia/reperfusão decorrente de oclusão da artéria renal, coronária ou cerebral (ver, por exemplo Day *et al.*, J. Clin. Invest., (2003) 112, 883-891; Linden *et al.*, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2004) 286, G285-G293; Linden *et al.*, Am. J. Physiol. (1999) 277, F404-F412;

Schlack *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (1993) 22, 89-96; Zu *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (2005) 46, 6, 794-802; Linden *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* (2005) 288, 1851-1858; Kennedy *et al.*, *Current Opinion in Investigational Drugs* (2006) 7, 3, 229-242). O fator comum nestas condições é uma redução na resposta inflamatória causada pelo efeito inibidor deste receptor sobre a maioria, se não todas, as células inflamatórias. Os agonistas A2a são também conhecidos por promover a cura de ferimentos (Montesinos, *Am. J. Pathol.* (2002) 160, 2009-2018).

Entretanto, a distribuição ubíqua dos receptores de adenosina significa que a administração de agonistas do receptor de adenosina provoca efeitos colaterais adversos. Isto em geral impedi o desenvolvimento de terapias a base de adenosina. Agonistas seletivos do receptor A1 causam bradicardia. Os agonistas do receptor A2A causam vasodilatação disseminada com conseqüente hipotensão e taquicardia. O primeiro agonista do receptor A2A seletivo (2-[4-(2-carboxietil)feniletilamino]-5'-N-etylcarboxamido-adenosina, ou CGS21680), foi testado em um experimento clínico fase 2A como um anti-hipertensivo potencial. Entretanto, a administração deste compostos causou uma forte queda da pressão sanguínea e conseqüente aumento do débito cardíaco. Isto impedi a utilização do CGS21680 as como medicamento. Webb *et al.* (*J. Pharmacol. Exempl. Ther.* (1991) 259, 1203-1212), Casati *et al.*, (*J. Pharmacol. Exempl. Ther.* (1995) 275(2):914-919), e Bonnizone *et al.*, (*Hypertension.* (1995) 25, 564-9) mostram que agonistas seletivos do receptor A2A de adenosina provoca hipotensão e

taquicardia. O grau de taquicardia induzida é suficiente para impedir sua utilização como medicamentos. Alberti *et al.*, (J. Cardiovasc. Pharmacol. (1997) set.; 30(3):320-4) descreve que agonistas do receptor A2A de adenosina são 5 vasodilatadores potentes que reduzem a pressão sanguínea e induzem aumentos significativos na freqüência cardíaca e atividade plasmática da renina. Estes efeitos colaterais impedem sua utilização como medicamentos.

A patente US 5.877.180 refere-se a agonistas dos 10 receptores A2A de adenosina que afirma-se são efetivos para o tratamento de doenças inflamatórias. Os agonistas preferidos, WRC0090 e SHA 211 (WRC0474), são descritos como sendo mais potentes e mais seletivos que os análogos de adenosina previamente reportados tais como CGS21680 e 15 CV1808. Considera-se que a administração de SHA 211 ou WRC0090 reduz a possibilidade de efeitos colaterais mediados pela ligação dos análogos a outros receptores de adenosina. Entretanto, apenas dados *in vitro* relativos à atividade de SHA 211 são incluídos. Não há qualquer 20 demonstração de que todos os compostos descritos poderiam ser terapeuticamente efetivos *in vivo* sem provocar sérios efeitos colaterais. Embora se espere que os efeitos colaterais mediados pela ligação de agonistas potentes e seletivos do receptor A2A de adenosina a outros receptores 25 de adenosina sejam reduzidos pela utilização de tais agonistas, a distribuição ubíqua dos receptores de adenosina significa que seria de se esperar que estes compostos ativem os receptores A2A de adenosina em tecido normal e, por esta razão, causar efeitos colaterais sérios 30 (tais como hipotensão e taquicardia reflexa).

A patente US 3.936.439 descreve a utilização de derivados de 2,6-diaminonebularina como agentes dilatadores coronários e/ou agentes inibidores da agregação de plaqueta para mamíferos. Dados *in vivo* em cães são incluídos para suportar a ação dilatadora coronária da N²-fenil-2,6-diaminonebularina, N²-ciclohexil-2,6-diaminonobularina, N²-(p-metoxifenil)-2,6-diaminonobularina, e N²-etil-2,6-diaminonobularina, e dados *in vitro* suportam a ação inibidora da agregação de plaqueta de N²-fenil-2,6-diaminonobularina, N²-ciclohexil-2,6-diaminonobularina, 2,6-diaminonobularina, e N²-etil-2,6-diaminonobularina. O documento FR 2162128 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) descreve que derivados de adenosina (incluindo derivados 2-alcoxi de adenosina compreendendo um grupo alquil inferior de não menos de dois átomos de carbono) apresentam atividade hipotensiva e vasodilatadora coronária. Dados *in vivo* em cães suportam a atividade vasodilatadora coronária de 2-n-pentiloxiadenosina, 2-(β-hidroxietoxi)-adenosina, e 2-fenoxiadenosina. Entretanto, não há qualquer demonstração na patente US 3.936.439 ou no documento FR 2162128 de que qualquer um dos compostos descritos poderiam ser administrados sem causar sérios efeitos colaterais.

Ribeiro *et al.*, (Progress in Neurobiology 68 (2003) 377-392) é uma revisão sobre receptores de adenosina no sistema nervoso. É afirmado nas observações conclusivas deste artigo (à página 387, coluna da direita, linhas 4-10 da seção 8) que "tal como observado a muito tempo atrás, a ativação dos receptores de adenosina na periferia está associada com hipotensão, bradicardia e hipertermia [...]. Estes efeitos colaterais têm limitado significativamente

até hoje a utilidade clínica dos agonistas de receptor de adenosina".

Desta forma, há uma necessidade em prover agonistas de receptor de adenosina que possam ser administrados com 5 um mínimo de efeitos colaterais.

Certos aspectos da invenção referem-se ao tratamento da dor. A dor apresenta dois componentes, cada um envolvendo a ativação de neurônios sensores. O primeiro componente é a fase precoce ou imediata quando um neurônio 10 sensor é estimulado, por exemplo, como resultado do calor ou pressão sobre a pele. O segundo componente é a consequência de uma sensibilidade aumentada aos mecanismos sensores do tecido inervado que foi previamente danificado. Este segundo componente é chamado de hiperalgesia, e está 15 envolvido em todas as formas de dor crônica decorrente do dano tissular, mas não na fase precoce ou imediata da percepção da dor.

Desta forma, a hiperalgesia é uma condição da percepção ressaltada da dor causada por dano tissular. 20 Esta condição é uma resposta natural do sistema nervoso aparentemente projetada para encorajar a proteção do tecido danificado por parte do indivíduo machucado, de maneira a dar tempo para que ocorra o reparo do tecido. Existem duas causas subjacentes conhecidas destas condições, um aumento 25 na atividade do neurônio sensor, e uma alteração no processamento neuronal da informação nociceptiva que ocorre na medula. A hiperalgesia pode ser debilitante em condições de inflamação crônica (por exemplo, artrite reumatóide), e quando ocorreu um dano do nervo sensor (isto 30 é, dor neuropática).

São conhecidas duas grandes classes de analgésicos: (i) fármacos antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDs) e os inibidores de COX-2 relacionados; e (ii) opiatos a base de morfina. Os analgésicos de ambas as classes são efetivos no controle da dor normal, imediata ou nociceptiva. Entretanto, são menos efetivos contra alguns tipos de dor hiperalgésicas, tais como dor neuropática. Muitos médicos relutam em prescrever opiatos nas altas doses requeridas para afetar a dor neuropática, tendo em vista os efeitos colaterais causados pela administração destes compostos (tais como agitação, náusea e vômito), e a possibilidade dos pacientes se tornarem dependentes destes compostos. NSAIDs são muito menos potentes que opiatos, assim doses ainda mais altas destes compostos são necessárias. Entretanto, isto é indesejável porque estes compostos causam irritação do trato gastrintestinal.

Há também uma necessidade em se prover analgésicos, particularmente anti-hiperalgésicos que sejam suficientemente potentes para controlar a percepção de dor em síndromes neuropáticas e outras síndromes hiperalgésicas, e que não apresentem efeitos colaterais sérios ou façam com que o paciente se torne dependente dos mesmos.

Recentemente se tornou claro (WO 2004/052377; WO 2004/078183; WO 2004/078184; WO 2005/084653) que alguns agonistas de adenosina (por exemplo, espongosina) são analgésicos efetivos a doses da ordem de cem vezes mais baixas que seriam esperadas com base na afinidade conhecida destes compostos pelos receptores de adenosina. Nestas doses, a espongosina e compostos relativos não causam os

efeitos colaterais significativos associados com a ativação de receptores de adenosina. O mecanismo básico por trás destas observações parece ser que estes compostos apresentam uma afinidade aumentada pelos receptores de adenosina a pH abaixo de pH 7,4. Acredita-se que esta propriedade explica a atividade surpreendente destes compostos a baixas doses. O Depositante foi capaz de identificar alguns outros compostos que também apresentam afinidade aumentada pelos receptores de adenosina a pH reduzido. Acredita-se que estes compostos possam ser utilizados como medicamentos sem provocar efeitos colaterais sérios. Entretanto, uma proporção significativa destes compostos exibe biodisponibilidade oral baixa e meios vidas plasmáticas curtas, limitando desta forma sua utilidade como agentes terapêuticos.

A espongosina foi primeiramente isolada de esponjas marinhas tropicais, *Cryptotethia crypta* em 1945 (Bergmann e Feeney, J. Org. Chem. (1951) 16, 981, Ibid (1956) 21, 226), e foi a primeira metoxipurina encontrada na natureza. É conhecida também como 2-metoxiadenosina, ou 9H-purin-6-amina, 9- α -D-arabinofuranosil-2-metoxi. As primeiras atividades biológicas da espongosina foram descritas por Bartlett et al., (J. Med. Chem. (1981) 24, 947-954). A espongosina (e outros compostos) foi testada para seus efeitos relaxantes esqueleto-musculares, hipotérmicos, cardiovasculares e antiinflamatórios em roedores após administração oral (a atividade antiinflamatória foi acessada por inibição de edema induzido por carragenana em uma pata de rato). A espongosina provocou 25% de inibição da inflamação induzida por carragenana em ratos a 20 mg/kg

po. Entretanto, foram observadas também reduções na pressão sanguínea média (41%), e na freqüência cardíaca (25%) após a administração deste composto nesta dose.

A afinidade da espongosina pelos receptores A1 e A2A de adenosina de rato foi determinada. Os valores de K_d obtidos (para rato) foram de 340 nM para o receptor A1 e 1,4 μM para o receptor A2A, enquanto que o valor de EC_{50} para o estímulo do receptor A2A de rato mostrou-se ser de 3 μM (Daly *et al.*, Pharmacol. (1993) 46, 91-100). Em cobaia, a eficácia da espongosina foi testada em preparação de coração isolada e os valores de EC_{50} obtidos foram de 10 μM e 0,7 μM para os receptores A1 e A2A de adenosina, respectivamente (Ueeda *et al.*, J. Med. Chem. (1991) 34, 1334-1339). Tendo em vista a baixa potência e seletividade pobre para o receptor deste composto, este foi amplamente ignorado em favor de agonistas do receptor de adenosina mais potentes e seletivos.

A utilização de análogos de nucleosídeo no tratamento de doenças freqüentemente é limitada pela baixa absorção oral (Han *et al.*, Pharm. Res. (1998) 15(8), 1154-9). Nucleosídeos são moléculas polares fracamente solúveis, e estas propriedades os torna fracamente permeáveis às membranas sistêmicas, tais como a barreira hematoencefálica e as membranas celulares que provêm acesso aos alvos dos fármacos (Kling, Modern Drug Discovery (1999) 2(3), 26-36). Desta forma, a administração oral de fármacos de nucleosídeos freqüência resulta em eficácia *in vivo* pobre ou não reproduzível como resultado de uma concentração limitada ou variável do fármaco no local de ação. O desenho e a síntese de novos análogos de nucleosídeo

permanece uma área ativa de pesquisa, tendo por objetivo a descoberta de fármacos com biodisponibilidade oral ideal (Dresser *et al.*, *Drug Metabolism and Disposition* (2000) 28, 9, 1135-40).

5 Numerosos grupos de pesquisa tentaram solucionar o problema da baixa biodisponibilidade oral dos fármacos de nucleosídeo pelo emprego de um pró-fármaco das espécies bioativas escolhidas. Um pró-fármaco é um fármaco que foi quimicamente modificado e pode ser inativo biologicamente 10 em seu local de ação, mas que será degradado ou modificado por um ou mais processos enzimáticos ou *in vivo* para a forma bioativa.

O desenho de pró-fármacos de nucleosídeo foi focalizado no aumento da biodisponibilidade oral pelo 15 direcionamento para transportadores de nucleosídeo ou peptídeo, através da exploração de processos enzimáticos tais como ativação da adenosina desaminase, ou pela fixação de substituintes específicos no radical sacarídico do nucleosídeo, que auxiliam na permeação da membrana e são 20 então clivados *in vivo* para liberar a espécie ativa.

Vários pró-fármacos de antivirais foram experimentados. Mais notadamente, a patente US 4.957.924 descreve vários ésteres terapêuticos do agente anti-herpes, aciclovir. O valaciclovir, o éster L-valil do aciclovir, é 25 um pró-fármaco oral que passa por um metabolismo de primeira etapa rápido e extensivo para produzir o aciclovir e o aminoácido L-valina. A biodisponibilidade do aciclovir a partir de valaciclovir oral é consideravelmente maior que a alcançada após a administração oral do aciclovir. A 30 administração oral do valaciclovir produziu um aumento

maior da excreção urinária de aciclovir (63% em comparação com a administração oral do aciclovir em si (19%) (Perry e Faulds, Drugs (1996) 52, 754-72). Este aumento da biodisponibilidade oral foi atribuída à interação do radical éster L-valil do valaciclovir com o peptídeo transportador hPEPT1 (Sawada *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1999) 291, 2, 705-9; Anand *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. (2003) 304, 781). Uma estratégia análoga foi utilizada para aumentar a biodisponibilidade oral do zidovudine (AZT) (Han *et al.*, Pharm. Res. (1998) 15(8), 1154-9).

Similarmente, o documento WO 01/96353 refere-se a pró-fármacos 3' de 2'-desoxi- β -L-nucleosídeo para o tratamento do vírus da hepatite B, que são ésteres de aminoácidos incluindo ésteres valil e alquil, especificamente éster do 3'-L-aminoácido e ésteres de 3',5'-L-diaminoácido. Por exemplo, em macacos cynamalogous, o pró-fármaco de éster de 3',5'-divalina de 2'-desoxi- β -L-citidina liberou 2'-desoxi- β -L-citidina *in vivo* com 73% de biodisponibilidade oral e uma meia vida de 2,28 h (po), em comparação com uma biodisponibilidade de 18% e uma meia vida de 2,95 h (po) após dosagem de 2'-desoxi- β -L-citidina em si.

Em uma abordagem alternativa, foi explorada a ativação da adenosina desaminase dos pró-fármacos para as espécies ativas. Por exemplo, mostrou-se que a viramidina atua como um pró-fármaco para o fármaco para hepatite C crônica, ribavarin. A viramidina é predominantemente convertida pela adenosina desaminase a ribavarin no fígado e esta propriedade direcionada para o fígado tem sido

explorada para evitar os efeitos colaterais de anemia hemolítica causados pelo ribavarin em si. Desta forma, após dosagem oral múltipla de [¹⁴C]ribavarin ou [¹⁴C]viramidina em macaco. A viramidina produziu três vezes 5 o nível de fármaco no fígado, mas apenas metade em células vermelhas do sangue em comparação com o ribavarin (Lin *et al.*, Antiviral chemistry & chemotherapy (2003) 14, 145-152; Wu *et al.*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 543-6).

10 O documento WO 00/71558 descreve o uso de pró-fármacos que são ésteres de derivados N6-oxa, tio, tioxa e azacicloalquil de adenosina que são agonistas do receptor A1 de adenosina seletivos. Embora tenha sido observado um aumento na eficácia *in vivo* (queda da freqüência cardíaca) 15 utilizando-se esta estratégia, nenhum dado é apresentado provando que este é resultado de qualquer aumento da biodisponibilidade oral ou meia vida efetiva. Sommadossi *et al.* (WO 2004/003000) descreveram pró-fármacos 2' e 3' de 1', 2', 3' ou 4', SS-D ou SS-L, nucleosídeos ramificados 20 para o tratamento de infecções por flaviviridae, mas não demonstraram que estes pró-fármacos aumentam a biodisponibilidade oral ou meia vida. Dalpiaz *et al.* (Acta Technologiae et Legis Medicamenti (2002) 13, 49 e Pharm. Res. (2001) 18, 531) reportou dados de estabilidade de pró- 25 fármacos de éster 5' de 6-ciclopentilaminoadenosina (CPA) em sangue total e plasma.

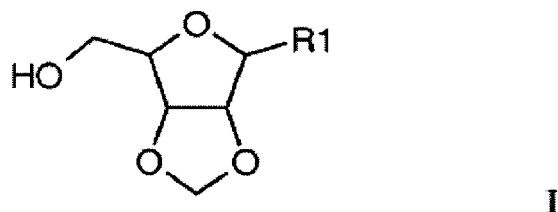
DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê o uso em terapia de novos pró-fármacos de 2',3'-metilideno acetal de derivados de 30 adenosina que são convertidos no corpo de um mamífero para

se tornarem agonistas ou antagonistas do receptor de adenosina terapeuticamente úteis. A funcionalidade do 2',3'-metilideno acetal, apesar de ser apenas uma modificação estrutural no molde de nucleosídeo, pode 5 surpreendentemente causar um aumento significativo tanto da biodisponibilidade oral quanto da meia vida do pró-fármaco derivado de adenosina (metabólito ativo) alcançando o alvo receptor, em comparação com a biodisponibilidade oral e meia vida que são observadas após administração oral do 10 metabólito em si (isto é, quando esta estratégia de pró-fármaco não é empregada).

Em um primeiro aspecto preferido, a invenção provê a utilização de um composto de Fórmula I, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste:

15



onde:

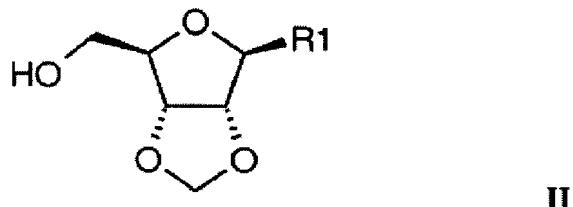
R1 é adenina, que é não substituída ou substituída 20 com 1-3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, OH, OR2, NR2R3, CN, SR2 ou R2;

R2 e R3 são independentemente selecionados de H, alquil C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈, aril ou heterociclico, cada um opcionalmente substituído com 1-3 substituintes 25 independentemente selecionados de halogênio, OH, NH₂, CN ou CF₃;

na fabricação de um medicamento para uso contra uma

condição médica que pode ser melhorada ou prevenida por agonismo ou antagonismo de um receptor de adenosina.

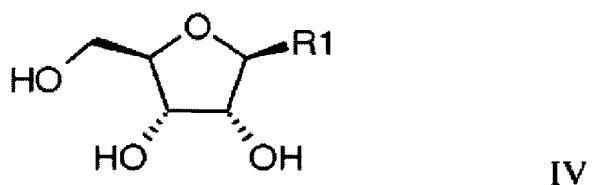
Preferivelmente, o dito composto de Fórmula I é um composto que apresenta a Fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:



onde R1 é como descrito para a Fórmula I.

Em um aspecto preferido da invenção, a dita condição médica pode ser melhorada ou prevenida pelo agonismo de um receptor de adenosina. Em particular, a dita condição médica pode ser associada com dor, inflamação e/ou artropatia.

Em um aspecto adicional, a invenção provê o uso de um composto de Fórmula (I) ou (II) na fabricação de um medicamento aperfeiçoado apresentando biodisponibilidade e/ou meia vida aumentadas em comparação com um segundo medicamento, o dito segundo medicamento apresentando como ingrediente ativo um composto de Fórmula IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:

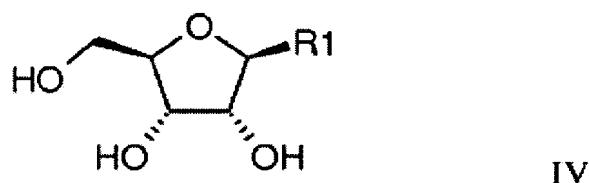


onde R1 é como definido para a Fórmula I, e onde R1 do segundo medicamento é o mesmo R1 do medicamento aperfeiçoado.

Em um outro aspecto, a invenção provê um método para a prevenção, tratamento, ou melhora de uma condição médica que pode ser prevenida ou melhorada por agonismo ou antagonismo de um receptor de adenosina, o qual compreende a administração de um composto de Fórmula I ou II, onde R1, R2 e R3 são como definidos acima, a um indivíduo necessitando de tal prevenção, tratamento ou melhora. Em um aspecto preferido da invenção, a dita condição médica pode ser melhorada ou prevenida por agonismo de um receptor de adenosina. Em particular, a dita condição médica pode ser associada com dor, inflamação e/ou artropatia.

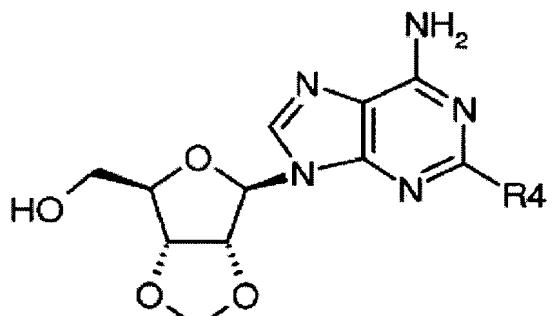
Os métodos delineados aqui incluem aqueles em que o indivíduo é identificado como necessitando de um tratamento em particular. A identificação de um indivíduo necessitado de tal tratamento pode ser no julgamento de um indivíduo ou de um profissional da área médica e pode ser subjetiva (por exemplo, opinião) ou objetiva (por exemplo, mensurável por um teste ou método de diagnóstico).

Em ainda um outro aspecto, a invenção provê um método para aumentar a biodisponibilidade e/ou meia vida de um composto apresentando a Fórmula IV, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste:



onde R1 é como definido para a Fórmula I, o dito método compreendendo a substituição de 2'-OH e 3'-OH no radical ribose para formar um anel 2',3'-O-metilideno acetal.

5 Em um outro aspecto, a invenção provê um composto apresentando a Fórmula III, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:



III

10

onde R4 é selecionado de OR2, NR2R3, CN, SR2 ou R2; onde R2 e R3 são como definidos para a Fórmula I. R4 pode preferivelmente ser OMe, OCH2CHF2, (2,5-difluorfenoxi), (3-(4-(trifluormetil)fenil)fenoxi, ou 3,5-bis(trifluormetil)-15 fenil.

Compostos preferidos de Fórmula III incluem:

- [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-metoxi-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]-metanol;
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,2-difluoretoxi)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol;
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,5-difluorfenoxi)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]metanol;

20

25

- [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-[(4'-(trifluor-metil)bifenil-3-il)oxi]-9H-purin-9-il)tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol; e
- ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-amino-2-[3,5-bis(trifluor-metil)fenil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

5 São também providos de acordo com a invenção métodos de síntese dos compostos de números 1 a 5 tal como mostrado nos Exemplos abaixo. Em alguns casos, os precursores 10 destes compostos incluem um ou mais grupos protetores. Deve ser observado que, se desejado, outros grupos protetores de hidroxila a base de carboxi podem ser utilizados no lugar daqueles especificados.

15 Acredita-se que todos os pró-fármacos da invenção produzem, *in vivo*, metabólitos ativos que apresentam afinidade aumentada por receptores de adenosina a pH abaixo de pH 7,4. Em tecidos de mamífero normais o pH extracelular é regulado estritamente entre pH 7,35 e pH 7,45. Alguns tecidos mostram valores de pH mais baixos, particularmente 20 o lúmen do estômago (pH entre 2 e 3) e as superfícies de alguns epitélios (por exemplo, a superfície do pulmão cujo pH é de aproximadamente 6,8). Em tecidos patológicos, por exemplo, durante inflamação, isquemia e outros tipos de dano, ocorre uma redução do pH.

25 Tendo em vista a afinidade aumentada dos metabólitos ativos (resultantes *in vivo* dos pró-fármacos da invenção) para receptores de adenosina a pH reduzido, acredita-se que as ações destes metabólitos ativos podem ser direcionadas para regiões de pH baixo, tais como tecidos patológicos. 30 Conseqüentemente, as doses destes metabólitos ativos que

são requeridas para produzir efeito terapêutico são muito menores que seria de se esperar com base em suas afinidades para receptores de adenosina a pH fisiológico extracelular normal. Uma vez que apenas baixas doses dos metabólitos ativos são requeridas, os efeitos colaterais sérios associados com a administração de agonistas do receptor de adenosina, que os tornam não utilizáveis como agentes terapêuticos, são evitados ou minimizados.

Tal como descrito acima, os pró-fármacos descritos podem ser utilizados para a prevenção, tratamento ou melhora de condições patológicas que podem ser melhoradas ou prevenidas pela modulação (agonismo ou antagonismo) dos receptores de adenosina, tais como os receptores A2A de adenosina. Exemplos de tais condições patológicas incluem dor, inflamação e/ou artropatia.

De acordo com a invenção, é provido o uso de um pró-fármaco da invenção na fabricação de um medicamento para a prevenção, tratamento ou melhora da dor, particularmente hiperalgésia. É provido também, de acordo com a invenção, um método para a prevenção, tratamento ou melhora da dor (particularmente hiperalgésia) que compreende a administração de um pró-fármaco da invenção a um indivíduo necessitando de tal prevenção, tratamento ou melhora.

Acredita-se que os pró-fármacos da invenção produzam *in vivo* metabólitos ativos que são efetivos na inibição da percepção da dor em mamíferos que sofrem de dor, em particular dor neuropática ou inflamatória, mesmo quando os pró-fármacos são administrados em doses que se espera produzam concentrações plasmáticas dos metabólitos ativos bem abaixo das conhecidas para ativar os receptores de

adenosina. Desta forma, acredita-se que os pró-fármacos da invenção possam tratar dor (particularmente dor neuropática e inflamatória) sem causar os efeitos colaterais significativos associados com a administração de outros 5 agonistas do receptor de adenosina.

Conforme mencionado acima, a hiperalgésia é uma consequência na maioria dos casos de dano tissular, ou de dano diretamente em um nervo sensor, ou dano do tecido inervado por um dado nervo sensor. Conseqüentemente, 10 existem muitas condições nas quais a percepção da dor inclui um componente de hiperalgésia.

De acordo com a invenção é provido o uso de um pró-fármaco da invenção como um analgésico (particularmente em anti-hiperalgésico) para a prevenção, tratamento ou melhora 15 da dor (particularmente hiperalgésia) causada como resultado de neuropatia, incluindo neuropatia diabética, polineuropatia, dor provocada por câncer, fibromialgia, síndrome da dor miofacial, osteoartrite, dor pancreática, dor pélvica/perineal, neuralgia pós-herpética, artrite 20 reumatóide, radiculopatia ciática/lombar, estenose espinal, disfunção da articulação temporomandibular, dor associada à HIV, neuralgia trigeminal, dor neuropática crônica, lombalgias, dor pós-laminectomia, dor lombar, por pós-operatória, dor pós-trauma físico (incluindo ferimento a 25 bala, acidente de transito, queimaduras), dor cardíaca, dor no peito, dor pélvica/PID, dor articular (tendinit, bursite, artrite aguda), dor no pescoço, dor intestinal, dor do membro fantasma, dor obstétrica (parto/seção C), colite renal, dor causada por herpes zoster aguda, dor 30 incidental associada a pancreatite aguda (câncer),

dismenorréia/endometriose; ou em qualquer das condições patológicas acima em que uma infecção bacteriana ou viral é uma causa ou exacerba a condição.

De acordo com a invenção, é também provido o uso de 5 um pró-fármaco da invenção como um analgésico (particularmente um anti-hiperalgésico) para a prevenção, tratamento ou melhora da dor (particularmente hiperalgesia) causada como resultado de uma doença inflamatória, ou como resultado de combinação de dano tissular inflamatório, 10 auto-imune e neuropático, incluindo atrite reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide, atrite gotosa, e outras condições de artrite, câncer, HIV, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite aguda, bronquite crônica, enfisema, bronquiectasia, fibrose cística, 15 pneumonia, pleurisia, asma aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome da angústia respiratória em adulto (ARDS), síndrome da angústia respiratória infantil (IRDS), lesão pulmonar aguda (ALI), laringite, faringite, asma persistente, bronquite asmática crônica, doença 20 intersticial pulmonar, malignidades pulmonares, deficiência da alfa-anti-tripsina, bronquiolite obliterante, sarcoidose, fibrose pulmonar, distúrbios vasculares do colágeno, rinite alérgica, congestão nasal, mal asmático, doença pulmonar relacionada com fumo, hipertensão pulmonar, 25 edema pulmonar, embolia pulmonar, efusão pulmonar, pneumotórax, hemotórax, câncer pulmonar, alergias, polinose (febre do feno), espirro, rinite vasomotora, mucosite, sinusite, mal induzido por irritante exógeno (SO_2 , fumaça, poluição), hipersensibilidade das vias aéreas, intolerância 30 a produtos do leite, pneumonia de Luffer, pneumoconiose,

doença vascular induzida por colágeno, doença granulomatosa, inflamação brônquica, doença inflamatória pulmonar crônica, doenças da reabsorção óssea, lesão de reperfusão (incluindo dano causado a órgãos como 5 consequência de reperfusão após episódios isquêmicos, por exemplo, enfarte do miocárdio, derrames), dano auto-imune (incluindo esclerose múltipla, síndrome de Guillam Barre, miastenia grave), rejeição enxerto vs. hospedeiro, rejeições a aloenxertos, febre e mialgia devidas a 10 infecções, complexo relacionado com AIDS (ARC), formação de quelóide, formação de tecido de cicatriz, doença de Crohn, colite ulcerativa e pirese, síndrome dos intestinos irritáveis, osteoporose, malária cerebral e meningite bacteriana, dor relacionada com câncer, dor lombar, 15 fibromialgia, dor pós-operatória; ou em qualquer uma das condições patológicas em que uma infecção bacteriana ou viral é uma causa ou exacerba a condição.

Acredita-se que os pró-fármacos da invenção possam produzir *in vivo* metabólitos ativos que são efetivos na 20 prevenção, tratamento ou melhora da dor isquêmica. O termo "dor isquêmica" é utilizado para significar dor associada com uma redução no suprimento de sangue a uma parte do corpo. Um suprimento reduzido de sangue limita o suprimento de oxigênio (hipoxia) e energia a esta parte do 25 corpo. A isquemia provém da perfusão baixa de sangue nos tecidos e, desta forma, a dor isquêmica ocorre na doença da artéria coronária, doença da artéria periférica, e condições que são caracterizadas pelo fluxo sanguíneo insuficiente, usualmente secundário à aterosclerose. 30 Outros distúrbios vasculares podem também resultar em dor

isquêmica. Estes incluem: hipertrofia ventricular esquerda, doença da artéria coronária, hipertensão essencial, emergência hipertensiva aguda, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, tolerância a exercício, enfarto, 5 arritmia, disritmia cardíaca, síncope, aterosclerose, insuficiência cardíaca crônica branda, angina, angina de Prinzmetal (variante), angina estável, e angina induzida por exercício, reoclusão do desvio cardíaco, claudicação intermitente (aterosclerose obliterante), artrite, 10 disfunção diastólica e disfunção sistólica, aterosclerose, lesão pós isquemia/reperfusão, diabetes (tanto do tipo I quanto do tipo II), tromboembolias. Acidentes hemorrágicos podem também resultar em dor isquêmica. Adicionalmente, uma perfusão baixa pode resultar em dor neuropática e 15 inflamatória decorrente de dano de célula nervosa induzido por hipoxia (por exemplo, em parada cardíaca ou operação de desvio, diabetes ou estresse neonatal); ou em qualquer uma das condições patológicas acima em que uma infecção bacteriana ou viral é uma causa ou exacerba a condição.

20 Acredita-se que os pró-fármacos da invenção produzam, *in vivo*, metabólitos ativos que são efetivos na prevenção, tratamento ou melhora da dor isquêmica mesmo quando os pró-fármacos são administrados em doses que se espera produzam concentrações plasmáticas dos metabólitos ativos bem abaixo 25 daquelas conhecidas por ativar os receptores de adenosina. Nestas doses, acredita-se que os metabólitos ativos não causem os efeitos colaterais significativos associados com a administração de doses mais altas dos agonistas do receptor de adenosina.

De acordo com a invenção, é provido adicionalmente o uso de um pró-fármaco da invenção (isto é, um composto da invenção) para a fabricação de um medicamento para a prevenção, tratamento ou melhora de inflamação. É provido 5 adicionalmente, de acordo com a invenção, um método para a prevenção, tratamento ou melhora de inflamação, que compreende a administração de um pró-fármaco da invenção a um indivíduo necessitando de tal prevenção, tratamento ou melhora.

10 Em particular, acredita-se que os pró-fármacos da invenção (isto é, compostos da invenção) possam ser utilizados para prevenir, tratar ou melhorar inflamação causada por ou associada com: câncer (tal como leucemias, linfomas, carcinomas, câncer de cólon, câncer de mama, 15 câncer de pulmão, câncer pancreático, carcinoma hepatocelular, câncer renal, melanoma, metástases hepáticas, pulmonares, de mama e de próstata, etc.); doença auto-imune (tal como rejeição a transplante de órgão, lupus eritematoso, rejeição enxerto vs. hospedeiro, rejeições a 20 aloenxerto, esclerose múltipla, artrite reumatóide, diabetes melitus tipo I incluindo a destruição de ilhotas pancreáticas que levam à diabetes e às consequências inflamatórias da diabetes); dano auto-imune (incluindo esclerose múltipla, síndrome de Guillam Barre, miastenia 25 grave), obesidade; condições cardiovasculares associadas com perfusão tissular baixa e inflamação (tais como ateromas, aterosclerose, derrame, lesão por isquemia-reperfusão, claudicação, lesão medular, insuficiência cardíaca congestiva, vasculite, choque hemorrágico, vaso- 30 espasmo seguinte a hemorragia subaracnóide, vaso-espasmo

seguinte a acidente cerebrovascular, pleurite, pericardite, complicações cardiovasculares da diabetes); lesão por isquemia-reperfusão, isquemia e inflamação associada, restenose seguinte a angioplastia e aneurismas inflamatórios; epilepsia, neurodegeneração (incluindo doença de Alzheimer), fadiga muscular ou câimbra muscular (particularmente câimbra de atleta), artrites (tais como artrite reumatóide, espondilite reumatóide, artrite gotosa), fibrose (por exemplo, pulmonar, dérmica e hepática), esclerose múltipla, sepse, choque séptico, encefalite, artrite infecciosa, reação de Jarisch-Herxheimer, cobreiro, choque tóxico, malaria cerebral, doença de Lyme, choque endotóxico, choque gram negativo, choque hemorrágico, hepatite (resultante tanto de dano tissular quanto de infecção viral), trombose de veia profunda, gota; condições associadas com dificuldades respiratórias (por exemplo, impedimento e obstrução das vias aéreas, bronco-constrição, vasoconstrição pulmonar, respiração impedida, silicose, sarcose pulmonar, hipertensão pulmonar, vasoconstrição pulmonar, alergia brônquica e conjuntivite sazonal); condições associadas com inflamação da pele (incluindo psoriase, eczema, úlcera, dermatite de contato); condições associadas com inflamação dos intestinos (incluindo doença de Crohn, colite ulcerativa e pirese, síndrome dos intestinos irritáveis, doença inflamatória dos intestinos); HIV (particularmente infecção por HIV), malaria cerebral, meningite bacteriana, replicação de HIV aumentada por TNF, inibição por TNF da atividade de AZT e DDI, osteoporose e outras doenças da reabsorção óssea, osteoartrite, artrite reumatóide,

infertilidade proveniente de endometriose, febre e mialgia devidas a infecção, caquexia secundária ao câncer, caquexia secundária a infecção ou malignidade, caquexia secundária à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), complexo 5 relacionado com AIDS (ARD), formação de quelóide, formação de tecido de cicatriz, efeitos adversos do tratamento com anfotericina B, efeitos adversos do tratamento com interleucina-2, efeitos adversos do tratamento com OKT3, ou efeitos adversos do tratamento com GM-CSF, e outras 10 condições mediadas por uma atividade excessiva de célula antiinflamatória (incluindo neutrófilo, eosinófilo, macrófago e célula T); ou em qualquer uma das condições patológicas acima em que uma infecção bacteriana ou viral é uma causa ou exacerba a condição.

15 Inflamação contínua de baixo grau é conhecida como estando associada com a obesidade (na presença e ausência de resistência a insulina e diabetes do tipo II) (Browning *et al.* Metabolism (2004) 53, 899-903, "Inflammatory markers elevated in blood of obese women"; Mangge *et al.*, Exp. 20 Clin. Endocrinol. Diabetes (2004) 112, 378-382, "Juvenile obesity correlates with serum inflammatory marker C-reactive protein"; Maachi *et al.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. (2004) 28, 993-997, "Systemic low grade inflammation in obese people"). Uma possível razão para 25 este fato é que células adiposas secretam TNF alfa e interleucinas 1 e 6, que são pró-inflamatórias.

Os pró-fármacos da invenção que produzem, *in vivo*, metabólitos ativos que são agonistas seletivos de receptores A2A e/ou A3 de adenosina são particularmente 30 preferidos porque se acredita que tais metabólitos terão

atividade antiinflamatória forte. Por agonistas seletivos dos receptores A2A e/ou A3 quer-se significar que agonistas que ativam receptores A2A e/ou A3 de adenosina a concentrações que são mais baixas (preferivelmente de um milésimo a um quinto) que as requeridas para ativador os receptores A1 de adenosina. Além disto, os receptores A1 apresentam atividade pró-inflamatória, desta forma espera-se que tais efeitos sejam minimizados para os compostos que são seletivos para os receptores A2A e/ou A3.

10 Deve ser observado que qualquer condição patológica que possa ser prevenida ou melhorada por agonismo aos receptores A2A e/ou A3 de adenosina pode ser prevenida, tratada ou melhorada pelos pró-fármacos da invenção.

15 De acordo com a invenção é provido o uso de um pró-fármaco da invenção na fabricação de um medicamento para a prevenção, tratamento ou melhora de uma condição patológica que pode ser melhorada ou prevenida por agonismo aos receptores A2A e/ou A3 de adenosina. É provido também, de acordo com a invenção, um método de prevenção, tratamento 20 ou melhora de uma condição patológica que pode ser melhorada ou prevenida por agonismo aos receptores A2A e/ou A3 de adenosina, que compreende a administração de um pró-fármaco da invenção a um indivíduo necessitando de tal prevenção, tratamento ou melhora.

25 Um especialista na técnica pode testar facilmente se uma condição patológica que é prevenida, tratada ou melhorada por um composto da invenção está atuando ou não através dos receptores A2A e/ou A3 de adenosina. Por exemplo, isto pode ser feito comparando-se o efeito do 30 composto em um modelo animal da condição patológica na

presença e na ausência de um antagonista seletivo de um receptor A2A e/ou A3 de adenosina. Se o efeito do composto na presença do antagonista é reduzido ou ausente em comparação com o efeito do composto na ausência do antagonista, conclui-se que este composto está exercendo seu efeito através do receptor A2A e/ou A3 de adenosina. Os receptores A2A e A3 de adenosina são conhecidos dos especialistas na técnica (ver, por exemplo, Ongini *et al.*, Pro-Drug. (2001) Jan-Feb, 56(1-2), 87-90; Muller, Curr. 10 Top. Med. Chem. (2003) 3(4), 445-62).

Alternativamente, um camundongo "knockout" para o receptor A2A de adenosina pode ser utilizado (Ohta A. e Sitkovsky M., Nature (2001) 414, 916-20). Por exemplo, o efeito do composto em um camundongo que apresenta sintomas 15 da condição patológica é comparado com seu efeito em um camundongo "knockout" de A2A de adenosina que apresenta os sintomas correspondentes. Se o composto é efetivo apenas no camundongo que apresenta os receptores A2A de adenosina, conclui-se que o composto está exercendo seu efeito através 20 dos receptores A2A de adenosina.

Acredita-se que os pró-fármacos da invenção produzam, *in vivo*, metabólitos ativos que são muito mais efetivos em doses baixas que outros agonistas de receptor de adenosina. Desta forma, espera-se que os pró-fármacos da invenção 25 possam ser efetivamente administrados a doses nas quais apresentam probabilidade e severidade reduzidas de efeitos colaterais, ou nas quais os efeitos colaterais não são observados. Tais compostos provêm vantagens significativas sobre a vasta maioria de outros agonistas de receptor de

adenosina nas mesmas concentrações nas quais são observados sérios efeitos colaterais.

Os compostos da invenção podem alternativamente ou adicionalmente apresentar probabilidade e severidade 5 reduzidas de efeitos colaterais em comparação com outros agonistas de receptor de adenosina.

Acredita-se também que os pró-fármacos da invenção possam ser efetivos como fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARDs), em particular para uso na 10 prevenção, tratamento ou melhora de artrite reumatóide, e possivelmente outras artropatias tais como osteoartrite.

As medicações utilizadas para tratar artrite reumatóide (RA) podem ser divididas em dois grupos: aquelas que auxiliam no alívio dos sintomas; e aquelas que auxiliam 15 na modificação da doença. Fármacos que auxiliam no alívio dos sintomas de RA incluem fármacos antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDs) que aliviam a dor e reduzem inflamação nas articulações afetadas, analgésicos (tais como acetaminofeno e medicações narcóticas para dor) que aliviam 20 a dor, mas não desaceleram o dano articular ou reduzem a inflamação, e corticosteróides que são fármacos antiinflamatórios.

Os DMARDs auxiliam no sentido a melhorar os sintomas de RA (tais como inchação e ternura articulares), mas 25 também desaceleram a progressão do dano articular provocado pela RA. Desta forma, embora não exista cura para RA, os DMARDs auxiliam em desacelerar a progressão da RA. NO passado, os DMARDs eram usualmente utilizados para tratar RA após uma terapia com NSAID ter falhado. Entretanto, os 30 DMARDs estão agora começando a serem utilizados no início

da RA, tendo em vista que estudos sugeriram que a intervenção no início com DMARDs oferece benefícios importantes. Os DMARDs e NSAIDs são freqüentemente utilizados em combinação entre si.

5 Resultados de estudos clínicos mostraram que DMARDs conhecidos desaceleraram a progressão de RA. Após 6 meses de tratamento, a taxa de dano ósseo e de cartilagem já começou a diminuir nas articulações dos pacientes. Após 1 ano, os pacientes mostraram progressão muito pequena de dano 10 articular, a após 2 anos exames de raios-X mostraram que poucos pacientes no estudo apresentavam novas articulações danificadas durante o segundo ano de tratamento.

15 Exemplos de DMARDs conhecidos incluem sulfasalazina, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, ouro (por injeção intramuscular ou por administração oral como auranofina), metotrexato, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, leflunomida. Mais recentemente foram desenvolvidos DMARDs biológicos que inibem o fator alfa de necrose tumoral (TNF alfa). Um exemplo é o Humira® que é 20 indicado para reduzir sinais e sintomas e inibir a progressão de dano estrutural em adultos com RA de atividade de moderada a severa, que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais DMARDs. O Humira® é um anticorpo anti-TNF alfa.

25 Muitos dos DMARDs conhecidos causam efeitos colaterais sérios. Conseqüentemente, é desejado se prover novos DMARDs que possam ser administrados com um mínimo de efeitos colaterais.

30 O documento WO 2005/084653 mostra a capacidade da espongosina em reduzir a liberação de éster de forbol

induzida por TNF alfa em células de macrófago humano U937. Com base nisto, acredita-se que a espongosina e compostos relacionados da invenção também apresentam atividade de DMARD.

5 De acordo com a invenção é provido o uso de um pró-fármaco da invenção na fabricação de um medicamento para desacelerar a progressão de artropatia. É provido também, de acordo com a invenção, um método para desacelerar a progressão de artropatia, que compreende a administração de 10 um pró-fármaco da invenção a um indivíduo necessitando deste tratamento.

Preferivelmente a progressão da RA é desacelerada, e em particular a progressão de dano articular causado por RA. Um composto da invenção pode ser administrado a um 15 indivíduo em qualquer estágio do desenvolvimento da RA. Um composto da invenção pode ser administrado em combinação com um ou mais NSAIDs ou outros DMARDs.

Acredita-se que os pró-fármacos da invenção produzam, *in vivo*, metabólitos que são efetivos como DMARDs mesmo 20 quando os pró-fármacos são administrados em doses para as quais se espera produzam concentrações plasmáticas de metabólitos ativos bem abaixo das conhecidas por ativar os receptores de adenosina. Nestas doses, acredita-se que os metabólitos ativos não causem os efeitos colaterais 25 significativos associados com a administração de doses mais altas de espongosina, ou outros agonistas do receptor de adenosina.

Uma vantagem particular do uso dos pró-fármacos da invenção como DMARDs é que se acredita que são ativos

oralmente, em contraste com os anticorpos anti-TNF alfa que podem ser injetados.

Foi observado também que os pró-fármacos da invenção podem produzir, *in vivo*, metabólitos ativos que podem ser efetivos na prevenção, tratamento ou melhora de complicações macro e micro vasculares da diabetes tipo 1 ou 2, retinopatia, nefropatia, neuropatia autonômica, ou dano de vaso sanguíneo causado por isquemia ou aterosclerose.

De acordo com a invenção, é provido o uso de um pró-fármaco da invenção na fabricação de um medicamento para a prevenção, tratamento ou melhora de complicações macro ou micro vasculares da diabetes tipo 1 ou 2, retinopatia, nefropatia, neuropatia autonômica, ou dano de vaso sanguíneo causadas por isquemia o aterosclerose. De acordo com a invenção, é provido também um método para a prevenção, tratamento ou melhora de complicações macro ou micro vasculares da diabetes tipo 1 ou 2, retinopatia, nefropatia, neuropatia autonômica, ou dano de vaso sanguíneo causadas por isquemia o aterosclerose, em um indivíduo necessitando de tal prevenção, tratamento ou melhora, método este que compreende a administração de um pró-fármaco da invenção ao indivíduo.

Acredita-se que os pró-fármacos da invenção sejam efetivos na prevenção, tratamento ou melhora de complicações macro ou micro vasculares da diabetes tipo 1 ou 2, incluindo retinopatia, nefropatia, neuropatia autonômica, ou dano de vaso sanguíneo causadas por isquemia o aterosclerose (ou diabéticas ou outras), mesmo quando os pró-fármacos são administrados em doses para as quais se espera concentrações plasmáticas dos metabólitos ativos

resultantes, *in vivo*, bem abaixo das conhecidas por ativar os receptores de adenosina. Nestas doses, acredita-se que os compostos não provoquem os efeitos colaterais significativos associados com a administração de doses mais 5 altas de agonistas do receptor de adenosina.

Acredita-se também que os pró-fármacos da invenção sejam efetivos na promoção da cura de ferimentos. De acordo com a invenção, é provido o uso de um pró-fármaco da invenção na fabricação de um medicamento para a promoção de 10 cura de ferimento. É provido também, de acordo com a invenção, um método para promover a cura de ferimentos em um indivíduo, que compreende a administração de um pró-fármaco da invenção a um indivíduo.

A quantidade de um pró-fármaco da invenção que é 15 administrada a um indivíduo é preferivelmente uma quantidade que produz um pico de concentração plasmática do metabólito ativo resultante *in vivo*, que é menor que o valor de EC₅₀ do composto nos receptores de adenosina (preferivelmente em pH 7,4).

20 Deve ser observado que o valor de EC₅₀ do metabólito ativo possivelmente é diferente para os diferentes receptores de adenosina (isto é, os receptores A1, A2A, A2B, A3 de adenosina). A quantidade do pró-fármaco a ser administrada deve ser calculada em relação ao valor de EC₅₀ 25 mais baixo do metabólito ativo nos diferentes receptores.

Desta forma, preferivelmente a quantidade de um pró-fármaco da invenção que é administrada a um indivíduo deve ser uma quantidade que produza um pico de concentração plasmática do metabólito ativo resultante *in vivo*, que é

menor que o valor mais baixo de EC₅₀ do metabólito ativo nos receptores de adenosina.

Preferivelmente, a concentração plasmática de pico do metabólito ativo resultante *in vivo* após a dosagem do pró-fármaco, é de um décimo de milésimo a metade (ou de um décimo de milésimo a um quinto, ou um décimo de milésimo a um vigésimo, ou um décimo de milésimo a um centésimo, ou um décimo de milésimo a um milésimo, ou um milésimo a metade, ou um milésimo a um quinto, ou um milésimo a um vigésimo, 10 ou um quinquagésimo a um décimo, ou um centésimo a metade, ou um centésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a um terço, ou um quinquagésimo a metade, ou um quinquagésimo a um quinto, ou um décimo a metade, ou um décimo a um quinto) do valor de EC₅₀ mais baixo.

15 Preferivelmente a quantidade de um pró-fármaco da invenção que é administrada produz uma concentração plasmática do metabólito ativo resultante *in vivo*, que é mantida por mais de uma hora em um décimo de milésimo a metade (ou de um décimo de milésimo a um quinto, ou um décimo de milésimo a um vigésimo, ou um décimo de milésimo a um centésimo, ou um décimo de milésimo a um milésimo, ou um milésimo a metade, ou um milésimo a um quinto, ou um milésimo a um vigésimo, ou um quinquagésimo a um décimo, ou um centésimo a metade, ou um centésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a um terço, ou um quinquagésimo a metade, ou um quinquagésimo a um quinto, ou um décimo a metade, ou um décimo a um quinto) do valor de EC₅₀ mais baixo do metabólito ativo nos receptores de adenosina.

20 Preferivelmente, a quantidade do pró-fármaco administrada produz uma concentração plasmática do

metabólito ativo resultante *in vivo* que é mantida por mais de uma hora entre um milésimo e metade, ou um milésimo e um quinto, ou um milésimo e um vigésimo, ou um centésimo e metade, ou um centésimo e um quinto, ou um quinquagésimo e metade, ou um quinquagésimo e um quinto, do valor de EC₅₀ do metabólito ativo nos receptores de adenosina a pH 7,4.

De maneira a se evitar dúvidas, o valor de EC₅₀ de um composto é definido aqui como a concentração do composto que provoca uma resposta de receptor no meio caminho entre a resposta de base do receptor e a resposta máxima do receptor (como determinado, por exemplo, utilizando-se uma curva dose-resposta).

O valor de EC₅₀ deve ser determinado sob condições padrão (soluções salinas balanceadas tamponadas para pH 7,4). Para as determinações de EC₅₀ utilizando-se membranas isoladas, células e tecidos, utiliza-se uma solução salina tamponada a pH 7,4 (por exemplo, meio de cultura celular), por exemplo, como em Daly *et al.*, (Pharmacol. (1993) 46, 91-100), ou preferivelmente como em Tilburg *et al.* (J. Med. Chem. (2002) 45, 91-100). O EC₅₀ pode ser também determinado *in vivo* por determinação das respostas mediadas pelo receptor de adenosina em um animal saudável normal, ou mesmo em um tecido perfusado sob condições normais (isto é, sangue oxigenado, ou meio isotônico oxigenado, também tamponados a pH 7,4) em um animal saudável normal.

Alternativamente, a quantidade de um pró-fármaco da invenção que é administrada pode ser uma quantidade que resulte em um pico de concentração plasmática do metabólito ativo resultante *in vivo*, que é menor que o valor de K_d mais baixo ou mais alto do composto nos receptores de

adenosina (isto é, abaixo do valor de K_d mais baixo ou mais alto do composto no receptor A1, A2A, A2B e A3 de adenosina). Preferivelmente, a concentração plasmática de pico do metabólito ativo, é de um décimo de milésimo a 5 metade (ou um décimo de milésimo a um quinto, ou um décimo de milésimo a um vigésimo, ou um décimo de milésimo a um centésimo, ou um décimo de milésimo a um milésimo, ou um milésimo a metade, ou um milésimo a um terço, ou um milésimo a um quinto, ou um milésimo a um vigésimo, ou um 10 quinquagésimo a um décimo, ou um centésimo a metade, ou um centésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a metade, ou um quinquagésimo a um quinto, ou um décimo a metade, ou um décimo a um quinto) do valor de K_d mais baixo ou mais alto.

Preferivelmente, a quantidade do pró-fármaco que é 15 administrada é uma quantidade que resulte em uma concentração plasmática do metabólito ativo resultante *in vivo*, que é mantida por pelo menos uma hora entre um milésimo e metade, ou um milésimo e um quinto, mais preferivelmente entre um milésimo e um vigésimo, ou um 20 centésimo e metade, ou um centésimo e um quinto, ou um quinquagésimo e metade, ou um quinquagésimo e um quinto, do valor de K_d do metabólito ativo nos receptores de adenosina.

Preferivelmente a quantidade do pró-fármaco que é 25 administrada é uma quantidade que resulte em uma concentração plasmática do metabólito ativo resultante *in vivo*, que é mantida por mais de uma hora a um décimo de milésimo a metade (ou um décimo de milésimo a um quinto, ou um décimo de milésimo a um vigésimo, ou um décimo de 30 milésimo a um centésimo, ou um décimo de milésimo a um

milésimo, ou um milésimo a metade, ou um milésimo a um terço, ou um milésimo a um quinto, ou um milésimo a um vigésimo, ou um quinquagésimo a um décimo, ou um centésimo a metade, ou um centésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a metade, ou um quinquagésimo a um quinto, ou um décimo a metade, ou um décimo a um quinto) do valor de K_d mais baixo ou mais alto do metabólito ativo nos receptores de adenosina.

O valor de K_d do metabólito ativo, resultante *in vivo* 10 após administração do pró-fármaco, em cada receptor, deve ser determinado sob condições padrão utilizando-se membranas plasmáticas como fonte de receptores de adenosina derivadas ou de tecidos ou de células que expressam de forma endógena estes receptores ou de células transfectadas 15 com vetores de DNA que codificam os genes dos receptores de adenosina. Alternativamente, preparações de célula total que utilizam células que expressam receptores de adenosina podem ser utilizadas. Ligantes rotulados (por exemplo, radioligantes) seletivos para os diferentes receptores 20 devem ser utilizados em soluções salinas tamponadas (pH 7,4) (ver, por exemplo, Tilburg *et al.*, *J. Med. Chem.* (2002) 45, 420-429) para se determinar a afinidade de ligação e, desta forma, o K_d do metabólito ativo a cada receptor.

25 Alternativamente, a quantidade de um pró-fármaco da invenção que é administrada pode ser uma quantidade que é um décimo de milésimo a metade (ou um décimo de milésimo a um quinto, ou um décimo de milésimo a um vigésimo, ou um décimo de milésimo a um centésimo, ou um décimo de milésimo 30 a um milésimo, ou um milésimo a metade, ou um milésimo a um

terço, ou um milésimo a um quinto, ou um milésimo a um vigésimo, ou um quinquagésimo a um décimo, ou um centésimo a metade, ou um centésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a metade, ou um quinquagésimo a um quinto, ou um décimo a metade, ou um décimo a um quinto) da quantidade mínima (ou dose) do pró-fármaco que produz efeitos colaterais de bradicardia, hipotensão ou taquicardia em animais da mesma espécie que o indivíduo ao qual o composto deve ser administrado. Preferivelmente, a quantidade do pró-fármaco administrada produz uma concentração plasmática do metabólito ativo resultante *in vivo*, que é mantida por mais de uma hora a um décimo de milésimo a metade (ou um décimo de milésimo a um quinto, ou um décimo de milésimo a um vigésimo, ou um décimo de milésimo a um centésimo, ou um décimo de milésimo a um milésimo, ou um milésimo a metade, ou um milésimo a um terço, ou um milésimo a um quinto, ou um milésimo a um vigésimo, ou um quinquagésimo a um décimo, ou um centésimo a metade, ou um centésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a metade, ou um quinquagésimo a um quinto, ou um décimo a metade, ou um décimo a um quinto) da quantidade mínima do metabólito ativo que produz os efeitos colaterais.

Preferivelmente, a quantidade do pró-fármaco administrada produz uma concentração plasmática de metabólito ativo resultante *in vivo*, que é mantida por mais de 1 hora entre um milésimo e metade, ou um milésimo e um vigésimo, ou um centésimo ou um quinquagésimo e metade, ou um centésimo e um quinquagésimo e um quinto da dose mínima que produz efeitos colaterais.

Alternativamente, a quantidade de um pró-fármaco da invenção que é administrada pode ser uma quantidade que produz uma concentração plasmática de metabólito ativo resultante *in vivo*, que é um décimo de milésimo a metade 5 (ou um décimo de milésimo a um quinto, ou um décimo de milésimo a um vigésimo, ou um décimo de milésimo a um centésimo, ou um décimo de milésimo a um milésimo, ou um milésimo a metade, ou um milésimo a um terço, ou um milésimo a um quinto, ou um milésimo a um vigésimo, ou um 10 quinquagésimo a um décimo, ou um centésimo a metade, ou um centésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a metade, ou um quinquagésimo a um quinto, ou um décimo a metade, ou um décimo a um quinto) da concentração plasmática mínima de metabólito ativo que provoca efeitos colaterais de 15 bradicardia, hipotensão ou taquicardia em animais da mesma espécie do indivíduo ao qual o composto deve ser administrado. Preferivelmente, a quantidade do pró-fármaco administrado produz uma concentração plasmática de metabólito ativo, que é mantida por mais de uma hora a um 20 décimo de milésimo a metade (ou um décimo de milésimo a um quinto, ou um décimo de milésimo a um vigésimo, ou um décimo de milésimo a um centésimo, ou um décimo de milésimo a um milésimo, ou um milésimo a metade, ou um milésimo a um terço, ou um milésimo a um quinto, ou um milésimo a um vigésimo, ou um quinquagésimo a um décimo, ou um centésimo a 25 metade, ou um centésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a metade, ou um quinquagésimo a um quinto, ou um décimo a metade, ou um décimo a um quinto) da concentração plasmática mínima do metabólito ativo que provoca efeitos 30 colaterais.

Preferivelmente, a quantidade do pró-fármaco administrada produz uma concentração plasmática do metabólito resultante *in vivo*, que é mantida por mais de 1 hora entre um milésimo e metade, ou um milésimo e um 5 vigésimo, ou um centésimo ou um quinquagésimo e metade, ou um centésimo ou um quinquagésimo e um quinto, da concentração plasmática mínima que provoca efeitos colaterais.

A dosagem apropriada de um pró-fármaco da invenção 10 irá variar com a idade, sexo, peso, e condição do indivíduo sendo tratado, da potência do pró-fármaco e/ou metabólito ativo resultante *in vivo* após a dosagem do pró-fármaco (tal como seus valores de EC₅₀ para um receptor de adenosina), a meia vida do pró-fármaco e/ou metabólito ativo, de sua 15 absorção pelo corpo, e da rota de administração, etc. Entretanto, a dosagem apropriada pode facilmente ser determinada por um especialista na técnica.

Uma forma adequada de se determinar a dosagem apropriada é se acessar as alterações cardiovasculares (por 20 exemplo, por ECG e monitoramento da pressão sanguínea) no ou em torno do valor de EC₅₀ do pró-fármaco e/ou do metabólito ativo (resultante *in vivo* após a dosagem do pró-fármaco), para um receptor de adenosina (preferivelmente, o receptor para o qual apresenta(m) sua(s) maior(es) 25 afinidade(s)) para se determinar a dose tolerada máxima. Espera-se então que a dose terapeuticamente efetiva seja um décimo de milésimo a metade (ou um décimo de milésimo a um quinto, ou um décimo de milésimo a um vigésimo, ou um décimo de milésimo a um centésimo, ou um décimo de milésimo 30 a um milésimo, ou um milésimo a metade, ou um milésimo a um

terço, ou um milésimo a um quinto, ou um milésimo a um vigésimo, ou um quinquagésimo a um décimo, ou um centésimo a metade, ou um centésimo a um quinto, ou um quinquagésimo a metade, ou um quinquagésimo a um quinto, ou um décimo a metade, ou um décimo a um quinto) da dose máxima tolerada.

O documento WO 2005/084653 mostra que para espongosina a dose deve ser menor que 28 mg para humanos. Esta dose produz concentrações plasmáticas entre 0,5 e 0,9 μ M (próxima ao K_d nos receptores A2A de adenosina a pH 7,4, ver abaixo). Com base neste resultado, a faixa de dosagem preferida para espongosina é de 0,03 a 0,3 mg/kg. A faixa de dosagem preferida dos pró-fármacos da invenção é de 0,03 a 8 mg/kg.

A concentração plasmática mínima de espongosina que produz alívio analgésico máximo em um modelo adjuvante de rato para artrite foi de 0,06 μ M, consideravelmente menor que o EC_{50} da espongosina no receptor A2A de adenosina que é aproximadamente de 1 μ M. Os níveis de dosagem preferidos em humanos produzem concentrações plasmáticas máximas entre 0,005 e 0,5 μ M que são significativamente mais baixas que aquelas esperadas de produzir um efeito analgésico ou um efeito antiinflamatório por uma ação sobre este receptor.

Alternativamente, espera-se que as concentrações terapêuticas apropriadas dos metabólitos ativos (resultantes *in vivo* após dosagem dos pró-fármacos da invenção) sejam aproximadamente 10-20 vezes o K_i para um receptor de adenosina (o receptor para o qual o metabólito ativo apresenta a atividade mais elevada) a pH 5,5. Desta forma, para a espongosina são requeridos de 15 a 30 nM,

embora utilizando-se o K_i a pH 7,4 a concentração que se espera seja requerida é de 20 a 30 μM .

Espera-se que a quantidade de um pró-fármaco da invenção que é administrada deva ser de 0,001-15 mg/kg. A 5 quantidade pode ser menor que 6 mg/kg. A quantidade pode ser de pelo menos 0,001, 0,01, 0,1, ou 0,2 mg/kg. A quantidade pode ser menor que 0,1, ou 0,01 mg/kg. As faixas preferidas são 0,001-10, 0,001-5, 0,001-2, 0,001-1, 0,001-0,1, 0,001-0,01, 0,01-15, 0,01-10, 0,01-5, 0,01-2, 10 0,01-1, 0,1-10, 0,1-5, 0,1-2, 0,1-1, 0,1-0,5, 0,1-0,4, 0,2-15, 0,2-10, 0,2-5, 0,2-2, 0,2-1, 0,2-1, 0,6-1,2, mg/kg.

As doses preferidas para um humano (por exemplo, um indivíduo de 70 kg) são menores que 420 mg, preferivelmente abaixo de 28 mg, mais preferivelmente abaixo de 21 mg, e 15 preferivelmente de pelo menos 0,07, 0,1, 0,7, ou 0,8 mg, mais preferivelmente de pelo menos 3,5 ou 7 mg. Mais preferivelmente 7-70 mg, 14-70 mg, ou 3,5-21 mg.

Acredita-se que as dosagens especificadas acima sejam significativamente menores (até aproximadamente 5000 vezes 20 menores) que seria de se esperar fossem requeridas para um efeito analgésico ou um efeito antiinflamatório com base no valor de EC_{50} do composto no receptor A2A de adenosina.

As dosagens preferidas especificadas acima têm por objetivo a obtenção de concentrações plasmáticas dos 25 metabólitos ativos (resultantes *in vivo* após dosagem dos pró-fármacos da invenção), que são aproximadamente de um centésimo a metade do valor de EC_{50} do metabólito ativo no receptor de adenosina para o qual apresenta a maior afinidade.

Um pró-fármaco da invenção pode ser administrado com ou sem outros agentes terapêuticos, por exemplo, analgésicos ou antiinflamatórios (tais como opiatos, esteróides, NSAIDs, canabinóides, moduladores de 5 taquiquinina, ou moduladores de bradiquinina) ou anti-hiperalgésicos (tais como gabapentina, pregabalina, canabinóides, moduladores dos canais de sódio ou cálcio, anti-epilépticos ou anti-depressivos, ou DMARDs.

Em geral, um pró-fármaco da invenção pode ser 10 administrado por meios conhecidos, em qualquer formulação adequada, por qualquer rota adequada. Um pró-fármaco da invenção é preferivelmente administrado por via oral, parenteral, sublingual, transdérmica, intratecal ou transmucosal. Outras rotas adequadas incluem intravenosa, 15 intramuscular, subcutânea, por inalação, e tópica. A quantidade do fármaco administrada será tipicamente maior quando administrada oralmente que quando administrada, por exemplo, por via intravenosa.

Deve ser observado que um pró-fármaco da invenção 20 pode ser administrado juntamente com um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

De maneira a manter concentrações plasmáticas terapeuticamente efetivas por períodos de tempo prolongados, os pró-fármacos da invenção podem ser 25 incorporados em formulações de liberação lenta.

Composições adequadas, por exemplo, para administração oral, incluem formas de dosagem unitárias sólidas, e as contendo líquido, por exemplo, para injeção, tais como tabletes, cápsulas, frascos e ampolas, nas quais 30 o agente ativo é formulado, por meios conhecidos, com um

excipiente, diluente ou veículo fisiologicamente aceitável. Diluentes e veículos adequados são conhecidos, e incluem, por exemplo, lactose e talco, juntamente com agentes de ligação apropriados, etc.

5 Uma dosagem unitária de um pró-fármaco da invenção tipicamente compreende até 500 mg (por exemplo 1 a 500 mg, ou (preferivelmente) 5 a 500 mg) do agente ativo (pró-fármaco). Preferivelmente o agente ativo está na forma de uma composição farmacêutica compreendendo o agente ativo e
10 um veículo, excipiente ou diluente fisiologicamente aceitável. Faixas de dosagem preferidas (isto é, quantidades preferidas do ingrediente ativo em uma dose unitária) são 0,001-10, 0,001-5, 0,001-2, 0,001-1, 0,001-0,1, 0,001-0,01, 0,01-15, 0,01-10, 0,01-5, 0,01-2, 0,01-1,
15 0,1-10, 0,1-5, 0,1-2, 0,1-1, 0,1-0,5, 0,1-0,4, 0,2-15, 0,2-10, 0,2-5, 0,2-2, 0,2-1, 0,5 to 1, 0,6-1,2, tipicamente cerca de 0,2 ou 0,6 mg do agente ativo por kg do indivíduo (humano). Quantidades preferidas do agente ativo são abaixo de 28 mg, mais preferivelmente abaixo de
20 21 mg, e preferivelmente pelo menos 0,07, 0,1, 0,7 ou 0,8 mg, mais preferivelmente pelo menos 3,5 ou 7 mg. Mais preferivelmente 7 a 70 mg, ou 14 a 70 mg, 3,5 a 21 mg, 0,07-0,7 mg, ou 0,7-7 mg. Nestes níveis, acredita-se que possa ser obtido um tratamento efetivo substancialmente sem
25 queda concomitante (por exemplo, não mais de 10%) na pressão sanguínea e/ou aumenta da freqüência cardíaca compensatória.

Uma dosagem unitária de um pró-fármaco da invenção pode compreender adicionalmente um ou mais outros agentes

terapêuticos, por exemplo, analgésicos, antiinflamatórios, anti-hiperalgésicos ou DMARDs.

Preferivelmente, um pró-fármaco da invenção é administrado com uma freqüência de 2 ou 4 vezes por dia.

5 Os pró-fármacos da invenção podem servir também como base para a identificação de fármacos mais efetivos, ou fármacos que apresentem efeitos colaterais ainda mais reduzidos.

10 As seguintes definições são aplicáveis por todo o relatório descritivo e reivindicações anexas.

O termo "alquil C₁₋₆" denota um grupo de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos dos ditos alquil inferiores incluem metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil, iso-butil, sec-butil, t-butil e pentil e hexil de cadeia reta ou ramificada. Para partes da faixa de "alquil C₁₋₆" todos os sub-groups são contemplados tais como alquil C₁₋₅, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₃, alquil C₁₋₂, alquil C₂₋₆, alquil C₂₋₅, alquil C₂₋₄, alquil C₂₋₃, alquil C₃₋₆, alquil C₄₋₅, etc.

20 O termo "cicloalquil C₃₋₈" denota um grupo alquil cíclico apresentando um anel com tamanho de 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos de tais cicloalquil incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, metilciclohexil, cicloheptil, e ciclooctil. Para partes da faixa de 25 "cicloalquil C₃₋₈" todos os sub-grupos são contemplados tais como cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₄, cicloalquil C₄₋₈, cicloalquil C₄₋₇, cicloalquil C₄₋₆, cicloalquil C₄₋₅, cicloalquil C₅₋₇, cicloalquil C₆₋₇, etc.

O termo "halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "aril" refere-se a um sistema de anel hidrocarboneto contendo pelo menos um anel aromático.

5 Exemplos de grupos aril são fenil, pentalenil, indenil, indanil, isoindolinil, cromanil, naftil, fluorenil, antril, fenantril e pirenil. Os anéis aril podem ser opcionalmente substituídos com alquil C₁₋₆. Exemplos de grupos aril substituídos são 2-metilfenil e 3-metilfenil.

10 O termo "heteroaril" significa no presente relatório um sistema de anéis monocíclico, bi ou tricíclico aromático (apenas um anel precisa ser aromático) contendo de 5 a 14, preferivelmente 5 a 10 átomos no anel, tal como 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos no anel (mono ou bicíclico), no qual um ou 15 mais dos átomos do anel são outros que não carbono, tais como nitrogênio, enxofre, oxigênio e selênio como parte do sistema de anel. Exemplos de tais anéis heteroaril são pirrol, imidazol, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, piridina, pirazina, 20 pirimidina, piridazina, pirazol, triazol, tetrazol, cromano, isocromano, quinolina, quinoxalina, isoquinolina, ftalazina, cinolina, quinazolina, indol, isoindol, indolina (isto é, 2,3-dihidroindol), isoindolin (isto é, 1,3-dihidroisoindol), benzotiofeno, benzofurano, 2,3-dihidro- 25 benzofurano, isobenzofurano, benzodioxol, benzotiadiazol, benzotriazol, benzoxazol, 2,1,3-benzoxadiazol, benzo-pirazol, 2,1,3-benzotiazol, 2,1,3-benzoselenodiazol, benzimidazol, indazol, benzodioxano, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxino, indano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4- 30 dihidro-2H-1,4-benzoxazina, 1,5-naftiridina, 1,8-

naftiridina, pirido[3,2-b]tiofeno, acridina, fenazina e xanteno.

O termo "heterocíclico" e "heterociclico" no presente relatório destina-se a incluir anéis mono, bi e tricíclicos insaturados bem como anéis parcialmente ou completamente saturados contendo de 4 a 14, preferivelmente 4 a 10 átomos no anel contendo um ou mais heteroátomos (por exemplo, oxigênio, enxofre, ou nitrogênio) como parte do sistema de anéis e o restante sendo carbono, tal como, por exemplo, os grupos heteroaril mencionados acima bem como os correspondentes anéis heterocíclicos parcialmente saturados ou totalmente saturados. Anéis heterocíclicos saturados típicos são azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,4-oxazepano, azepano, ftalimida, indolina, isoindolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, hexahidroazepina, 3,4-dihidro-2(1H)isoquinolina, 2,3-dihidro-1H-indol, 1,3-dihidro-2H-isoindol, azocano, 1-oxa-4-azaspiro[4,5]dec-4-eno, decahidroisoquinolina, 1,2-dihidroquinolina, e 1,4-diazepano.

O termo "metilideno acetal" no presente relatório destina-se a denotar um acetal de estrutura ROCH₂OR'.

"Farmaceuticamente aceitável" significa algo que é útil no preparo de uma composição farmacêutica, que em geral é seguro, não tóxico e nem biologicamente nem de qualquer outra forma indesejável, e inclui o fato de ser útil para uso veterinário bem como para uso farmacêutico em humanos.

"Tratamento", conforme utilizado aqui, inclui profilaxia do distúrbio ou condição indicados, ou melhora ou eliminação do distúrbio uma vez estabelecido.

"Uma quantidade efetiva" refere-se a uma quantidade de um composto que confere um efeito terapêutico no indivíduo tratado. O efeito terapêutico pode ser objetivo (isto é, mensurável por algum teste ou marcador) ou subjetivo (isto é, o indivíduo fornece uma indicação do ou sente um efeito).

O termo "formas de pró-fármaco" significa um derivado farmaceuticamente aceitável, tal como um éster ou uma amida, derivado este que é biotransformado no corpo para formar o fármaco ativo.

Faz-se aqui referência ao "The Pharmacological basis of Therapeutics", 8^a ed., Mc-Graw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15, de Goodman e Gilman.

O termo "metabólito ativo" significa o composto farmacologicamente ativo liberado após o metabolismo do pró-fármaco *in vivo*.

Foram utilizadas as seguintes abreviações :

Aq	Aquoso(a)
Ar	Aril
Bz	Benzoil
DCM	Diclorometano
DMARD	Fármaco anti-reumático modificador de doença
EC ₅₀	Concentração 50% efetiva
EDTA	Ácido etilenodianimotetracético
ES ⁺	Eletro-spray
EtOAc	Acetato de etila

HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
IV	Intravenoso(a)
JV	Veia jugular
K _d	Constante de dissociação
LCMS	Cromatografia líquida espectrometria de massa
M	Molar
[MH ⁺]	Íon molecular protonado
RP	Fase reversa
Me	Metil
MS	Espectrometria de massa
NSAID	Fármaco antiinflamatório não esteroidal
PK	Farmacocinética
PO	Peroral
PSA	Área superficial polar
RA	Artrite reumatóide
SD	Sprague-Dawley
THF	Tetrahidrofurano
TMAN	Nitrato de tetrametilamônio
TFA	Ácido trifluoracético
TFAA	Anidrido trifluoracético

Todas as formas isoméricas possíveis (enantiômeros puros, diastereômeros, tautômeros, misturas racêmicas e misturas desiguais de dois enantiômeros) para os compostos estão enquadradas dentro do escopo da invenção. Tais compostos podem ocorrer também como formas isoméricas de ligação dupla cis ou trans, E ou Z. Todas as formas isoméricas estão contempladas.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser utilizados como tal ou, onde apropriado, como sais farmacologicamente

aceitáveis (sais de adição ácidos ou básicos) destes. Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis mencionados acima compreendem as formas salinas de adição ácidas e básicas não tóxicas terapeuticamente ativas que os 5 compostos são capazes de formar. Os compostos que apresentam propriedades básicas podem ser convertidos a seus sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis por tratamento da forma básica com um ácido apropriado. Ácidos típicos incluem ácidos inorgânicos, tais como ácido 10 clorídrico, ácido bromídrico, iodeto de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanóico, ácido hidroxiacético, ácido lático, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido malélico, ácido malônico, ácido oxálico, 15 ácido benzenosulfônico, ácido toluenosulfônico, ácido metanosulfônico, ácido trifluoracético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamóico, ácido benzóico, ácido ascórbico e outros. Formas 20 salinas de adição básicas são sais de sódio, potássio, cálcio, e sais com aminas farmaceuticamente aceitáveis tais como, por exemplo, amônia, alquilaminas, benzatina e aminoácidos, tais como, por exemplo, arginina e lisina. O termo sal de adição conforme utilizado aqui compreende 25 também solvatos que os compostos e sais destes são capazes de formar como, por exemplo, hidratos, alcoolatos e outros.

Para uso clínico, os compostos da invenção são formulados em formulações farmacêuticas para administração oral, retal, parenteral e outro modo de administração. As 30 formulações farmacêuticas são usualmente preparadas por

mistura da substância ativa, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, com excipientes farmacêuticos convencionais. Exemplos de excipientes são água, gelatina, goma arábica, lactose, celulose microcristalina, amido, 5 amidoglicolato de sódio, hidrogenofosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, dióxido de silício coloidal, e outros. Tais formulações podem conter também outros agentes farmacologicamente ativos, e aditivos convencionais, tais como estabilizantes, agentes 10 umectantes, emulsificantes, agentes flavorizantes, tampões, e outros.

As formulações podem ser adicionalmente preparadas por métodos conhecidos tais como granulação, compressão, micro-encapsulamento, revestimento por aspersão, etc. As 15 formulações podem ser preparadas por métodos convencionais na forma de dosagem em tabletes, cápsulas, grânulos, pós, xaropes, suspensões, supositórios ou injeções. Formulações líquidas podem ser preparadas por solubilização ou suspensão da substância ativa em água ou outros veículos 20 adequados. Tabletes e grânulos podem ser revestidos de maneira convencional.

Em um aspecto adicional, a invenção refere-se a métodos para a preparação dos compostos de quaisquer das fórmulas mostradas aqui, compreendendo a reação de qualquer 25 um ou mais dos compostos das fórmulas mostradas aqui, incluindo quaisquer processos mostrados aqui. Os compostos de Fórmula (I) acima podem ser preparados por, ou em analogia com, métodos convencionais. Os processos descritos acima podem ser realizados de maneira a produzir 30 um composto da invenção na forma de uma base livre ou como

um sal de adição ácido. Um sal de adição ácido farmaceuticamente aceitável pode ser obtido pela solubilização da base livre em um solvente orgânico adequado e tratando-se a solução com um ácido, de acordo 5 com procedimentos convencionais para a preparação de sais de adição ácidos a partir de compostos básicos. Exemplos de ácidos que formam sal de adição são mencionados acima.

Os compostos de Fórmula (I) podem conter um ou mais átomos de carbono quiral, e podem, desta forma, ser obtidos 10 na forma de isômeros óticos, por exemplo, como um enantiômero puro, ou como uma mistura de enantiômeros (racemato) ou como uma mistura contendo diastereômeros. A separação de misturas de isômeros óticos para se obter enantiômeros puros é bem conhecida na técnica e pode, por 15 exemplo, ser obtida por cristalização fracionada de sais com ácidos oticamente ativos (quirais) ou por separação cromatográfica em colunas quirais. Os produtos químicos utilizados nas rotas sintéticas delineadas aqui podem incluir, por exemplo, solventes, reagentes, catalisadores, 20 e reagentes de proteção de grupos e de desproteção de grupos. Os métodos descritos acima podem também adicionalmente incluir etapas, ou antes ou depois das etapas especificamente descritas aqui, para adicionar ou remover grupos protetores adequados de maneira a, em última 25 análise, permitir a síntese dos compostos. Adicionalmente, várias etapas de síntese podem ser realizadas em uma seqüência ou ordem alternada para produzir os compostos desejados. As metodologias de transformações químicas sintéticas e de proteção de grupo (proteção e desproteção) 30 úteis na síntese de compostos aplicáveis são conhecidas na

técnica e incluem, por exemplo, aquelas descritas em R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., John Wiley & Sons (1999); L. Fieser e M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1994); e L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1995) e edições subseqüentes destas.

10 Os materiais de partida necessários para a preparação dos compostos de Fórmula (I) são ou conhecidos ou podem ser preparados em analogia com a preparação de compostos conhecidos.

15 São descritas realizações da invenção nos exemplos a seguir com referência aos desenhos anexos nos quais:

A Figura 1 mostra o efeito da espongosina na manutenção de neuropatia diabética induzida por estreptozocina (STZ), conforme determinada por alodinínia estática.

20 A indicação de uma listagem de grupos químicos em qualquer definição de uma variável aqui inclui as definições desta variável como um grupo único ou como combinação dos grupos listados. A indicação de uma realização para uma variável aqui inclui o fato desta 25 realização como uma realização única ou em combinação com quaisquer outras realizações ou partes destas.

Os exemplos específicos abaixo devem ser entendidos como meramente ilustrativos, e não como limitativos do restante da descrição sob qualquer interpretação. Sem 30 elaboração adicional, acredita-se que um especialista na

técnica pode, com base na presente descrição, utilizar a presente invenção em sua totalidade. Todas as publicações citadas aqui são incorporadas como rr em sua totalidade.

MÉTODOS EXPERIMENTAIS

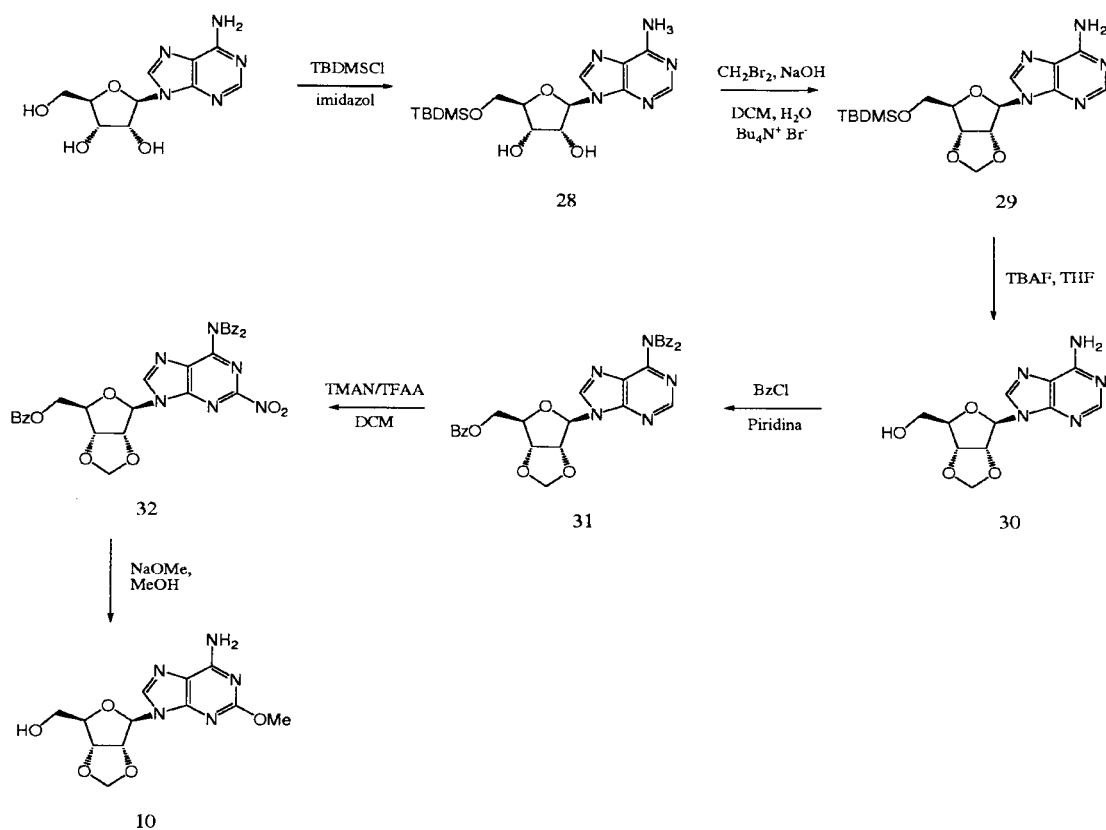
5 Todos os reagentes são em grau comercial e foram utilizados conforme recebidos sem purificação adicional, a não ser que especificado de outra forma. Solventes de grau reagente foram utilizados em todos os casos. A 2-iodo adenosina foi fornecida pela General Intermediates of
10 Canada, Inc.

A espectrometria de massa por eletrospray (MS) foi obtida utilizando-se um espectrômetro de massa Waters ZQ. A HPLC analítica foi realizada em um sistema Agilent 1100 equipado com uma coluna Phenomenex Synergi Hydro RP (C18,
15 150 x 4,6 mm) utilizando o seguinte sistema eluente: água/0,1% TFA e CH₃CN, 1,5 ml/min, com um tempo de gradiente de 7 minutos tanto para HPLC quanto para LC-MS.

EXEMPLOS

Exemplo 1

20 Preparação de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-metoxi-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol
(10)



Esquema 1

A uma suspensão de adenosina (20 g, 74,9 mmol) em DMF

5 (100 ml) foram adicionados imidazol (5,08 g, 74,9 mmol) e TBDMSCl (11,3 g, 74,9 mmol) e a suspensão resultante foi posta sob agitação por 2 h antes de ser interrompida com NaHCO₃ sat. aq. A mistura reacional bruta foi então extraída em acetato de etila e a fração orgânica foi lavada com salmoura e água (3x) e secada sobre MgSO₄. A solução foi então concentrada para aproximadamente 500 ml e deixada em repouso por 1 h. O precipitado branco resultante foi filtrado e lavado com acetato de etila para produzir (28) em 2 bateladas como um sólido branco (14,07 g, 49%).

15 Uma solução de NaOH (50 g, 1,25 mol) em água (100 ml) foi adicionada gota-a-gota a uma solução de dibromometano

(30 ml, 0,43 mol), (28) (11,8 g, 30,9 mmol) e brometo de tetrabutilamônio (200 mg, cat.) em DCM (300 ml) e a solução resultante foi aquecida a 40°C por 72 h. A camada orgânica foi então separada e lavada com água (5x) e secada sobre 5 MgSO₄ para produzir (29) que foi utilizado sem purificação adicional.

A uma solução de (29) (assumindo 30,9 mmol) em THF (300 ml) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) (30,9 ml, solução 1M em THF, 30,9 mmol) e a agitação foi 10 mantida por 1 h antes da adição de NH₄Cl aq. (10 ml) e concentração a vácuo para produzir (30) bruto o qual foi utilizado sem purificação.

A uma solução de (30) (assumindo 30,9 mmol) em piridina (75 ml) foi adicionado cloreto de benzoila (13,9 15 ml, 120 mmol) e a solução resultante foi posta em refluxo a 80°C por 4 h. Mais cloreto de benzoila (5 ml, 10 ml e 10 ml) foi adicionado após 4 h, 8 h e 16 h respectivamente e foi mantido o aquecimento por 24 h. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e 20 lavado com NH₄Cl aq., NaHCO₃ aq. e salmoura, e a fase orgânica foi secada sobre MgSO₄. Purificação por cromatografia em coluna flash (fase normal, sílica ICN, 18-32μ, gradiente de 10-67% EtOAc em heptano, o resíduo foi carregado seco) produziu (31) como um sólido branco (12,1 25 g, 66% em 3 etapas).

A uma suspensão de TMAN (3,70 g, 30,7 mmol) em DCM (150 ml) foi adicionado TFAA (4,40 ml, 30,7 mmol) e a suspensão resultante foi resfriada para 0°C antes da adição gota-a-gota de uma solução de (31) (12,1 g, 20,5 mmol) em 30 DCM (150 ml). A mistura reacional foi posta sob agitação a

0°C por 6 h e foi então deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 16 h. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (150 ml) e lavada com água (100 ml 3x) e salmoura (100 ml), e a fase orgânica 5 foi secada sobre MgSO₄. Trituração a partir de DCM/etanol produziu (32) como uma espuma amarela (9,8 g, 75%) que foi utilizado sem purificação adicional.

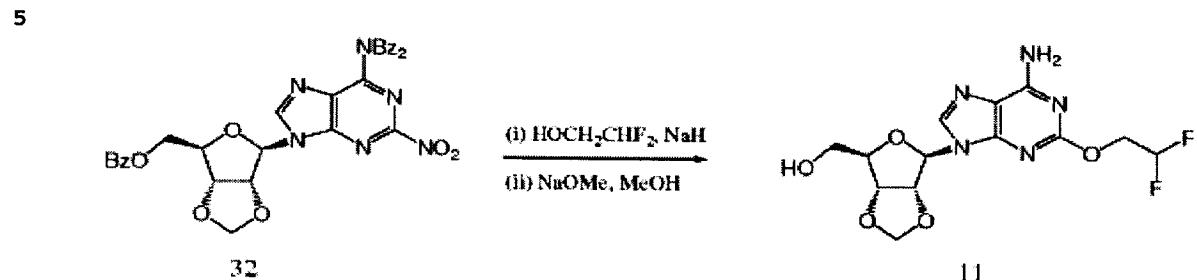
A uma solução de (32) (2 g, 3,14 mmol) em metanol (50 ml) foi adicionado NaOMe (1,04 g, 19,3 mmol) e a solução 10 resultante foi posta sob agitação à temperatura ambiente por 16 h. Foi então adicionada sílica gel (10 g) e os solventes foram removidos a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna flash (fase normal, sílica ICN, 18-32 μ , gradiente de 5-20% etanol em DCM, resíduo carregado 15 seco) e re-cristalização a partir de água quente produziu [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-metoxi-9H-purin-9-il)tetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol (10) como agulhas incolores (209 mg, 22%).

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 20 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente 5-100% acetonitrila (+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos - mantida por 30 segundos, 200-300 nm): Tempo de retenção: 3,13 minutos, 100%.

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 25 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente de 5-100% acetonitrila (+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos - mantida por 30 segundos, 200-300nm): Tempo de retenção: 3,60 minutos, 98,8%, ES⁺: 310,048 [MH]⁺.

Exemplo 2

Preparação de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,2-difluoretoxi)-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]metanol (11)



Esquema 2

A uma solução de $\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (0,190 ml, 2,00 mmol) em THF (25 ml) foi adicionado NaH (80 mg, dispersão 60% em óleo mineral, 2,00 mmol) e a suspensão resultante foi posta sob agitação por 1 h. Foi então adicionada uma solução de (32) (636 mg, 1,00 mmol) em THF (25 ml) e a solução resultante foi posta sob agitação à temperatura ambiente por 16 h. Os solventes foram então removidos a vácuo e o resíduo foi dissolvido em metanol (25 ml) antes da adição de NaOMe (cat.) e agitação da suspensão resultante por 16 h. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (fase normal, sílica ICN, 50 g, 18-32 μ , gradiente de 2,5-15% etanol em DCM, resíduo carregado seco, o produto foi eluído em 7,5-10% etanol) e duas vezes por HPLC preparativa em fase reversa (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 cm³, 10 μ , 20 ml por minuto, gradiente de 5-40% acetonitrila em água durante 10 minutos, o produto foi eluído em 35% acetonitrila) e (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 cm³,

10 μ , 20 ml por minuto, gradiente de 20-40% acetonitrila em água durante 10 minutos) para produzir [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,2-difluoretoxi)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol (11) como 5 um sólido branco (14 mg, 4%).

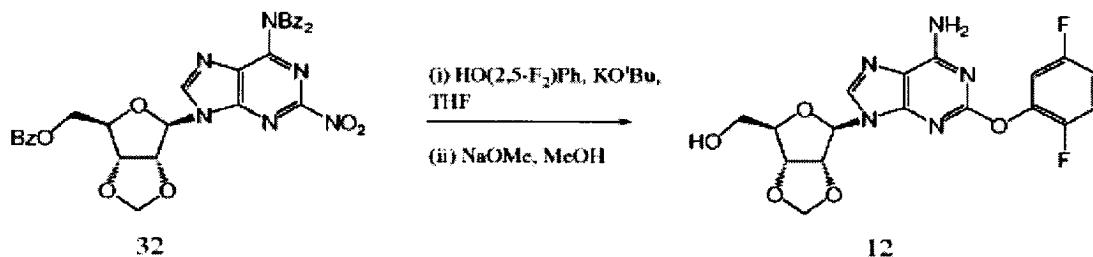
HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente de 5-100% acetonitrila (+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos - mantida por 30 segundos, 200-300 nm). Tempo de retenção: 10 3,88 minutos, 100%.

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente de 5-100% acetonitrila (+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos - mantida por 30 segundos, 200-300 nm). Tempo de retenção: 15 4,44 minutos, 100%, ES⁺: 360,389 [MH]⁺.

Exemplo 3

Preparação de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,5-difluorfenoxi)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol (12)

20



Esquema 3

A uma solução de 2,5-difluorfenol (182 mg, 1,40 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado KO^tBu (157 mg, 1,40 mmol) e a 25 suspensão resultante foi posta sob agitação por 30 minutos

antes de ser adicionada a uma solução de (32) (445 mg, 0,70 mmol) em THF (10 ml). A agitação foi mantida por 3 dias e os solventes foram então removidos a vácuo. O resíduo foi

5 dissolvido em metanol (15 ml), foi adicionado NaOMe (cat.) e a mistura resultante foi posta sob agitação por 16 h,

antes de ser concentrada a vácuo e purificada por cromatografia em coluna flash (fase normal, sílica ICN, 50 g, 18-32 μ , gradiente de 2-10% etanol em DCM, resíduo carregado seco) e por cromatografia em coluna de fase

10 reversa (LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 230 x 26 (50 g), 30 ml por minuto, gradiente de 0-100% metanol em água durante 45 min, o produto foi eluído em 66% metanol) e por HPLC

15 preparativa em fase reversa (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 cm³, 10 μ , 20 ml por minuto, gradiente de 10-100%

acetonitrila em água durante 10 min, o produto foi eluído em 40% acetonitrila) para produzir [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-

amino-2-(2,5-difluorfenoxi)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro-

[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol (12) como um sólido branco (25 mg, 9%).

20 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente de 5-100% acetonitrila

(+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos - mantida por 30 segundos, 200-300 nm). Tempo de retenção:

4,72 minutos, 98,86%.

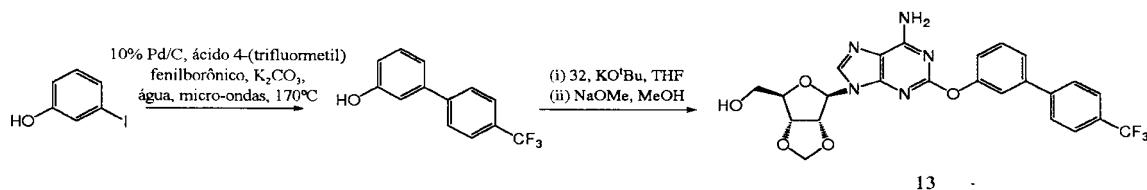
25 LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente de 5-100% acetonitrila

(+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos - mantida por 30 segundos, 200-300 nm). Tempo de retenção:

5,13 minutos, 100%, ES⁺: 408,418 [MH]⁺.

Exemplo 4

Preparação de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-[(4'-trifluormetil)bifenil-3-il]oxi)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol (13)



Esquema 4

10 A uma mistura de 10% Pd/C (cat.), 3-iodofenol (220 mg, 1,00 mmol) e ácido 4-(trifluormetil)fenilborônico (284 mg, 1,49 mmol) foi adicionada uma solução de K₂CO₃ (415 mg, 3,01 mmol) em água (10 ml) e a mistura reacional foi aquecida em micro-ondas Biotage (170°C, alta absorção, pré-15 agitação por 10 segundos) por 20 minutos. A mistura reacional bruta foi então extraída em EtOAc (40 ml x 3) e secada sobre MgSO₄ para produzir 3-(4-(trifluormetil)fenil)fenol como um sólido amarelo (212 mg, 89%, 99% de pureza por HPLC) que foi utilizado sem 20 purificação adicional. A uma solução de 3-(4-(trifluormetil)fenil)fenol (119 mg, 0,50 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado KO^tBu (56 mg, 0,50 mmol) e a suspensão resultante foi posta sob agitação por 30 minutos antes de ser adicionada a uma solução de (32) (212 mg, 0,33 mmol) em 25 THF (15 ml). A agitação foi mantida por 2 dias e os solventes foram então removidos a vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (30 ml), foi adicionado NaOMe (cat.)

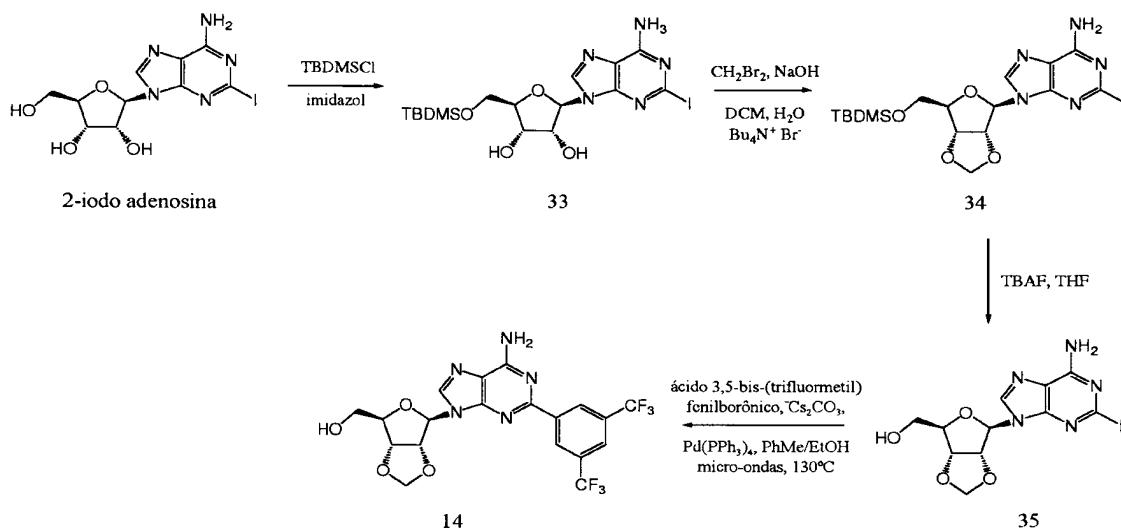
e a mistura resultante foi posta sob agitação por 16 h, antes de ser concentrada a vácuo e purificada por cromatografia em coluna flash (fase normal, sílica ICN, 50 g, 18-32 μ , gradiente de 0-10% etanol em DCM, resíduo 5 carregado seco) e por HPLC preparativa em fase reversa (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10cm³, 10 μ , 20 ml por minuto, gradiente de 5-100% acetonitrila em água durante 10 minutos, o produto foi eluído em 100% acetonitrila) para produzir [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-{{4'}-(trifluormetil) 10 bifenil-3-il}oxi)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]metanol (13) como um sólido branco (45 mg, 26%).

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente de 5-100% acetonitrila (+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos - 15 mantida por 30 segundos 200-300 nm). Tempo de retenção: 6,14 minutos, 99,39%.

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente de 5-100% acetonitrila (+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos - 20 mantida por 30 segundos 200-300 nm). Tempo de retenção: 6,41 minutos, 100%, ES⁺: 515,943 [MH]⁺.

Exemplo 5

Preparação de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-amino-2-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuro[3,4- 25 d][1,3]dioxol-4-il)metanol (14)



Esquema 5

A uma solução de 2-iodo adenosina (10,0 g, 25,4 mmol) em DMF (60 ml) foi adicionado imidazol (1,73 g, 25,4 mmol) e TBDMSCl (3,83 g, 25,4 mmol) e a agitação foi mantida por 3 h. A solução resultante foi interrompida com NaHCO₃ aq. (30 ml) e extraída em acetato de etila (250 ml) e a fase orgânica foi lavada com salmoura (100 ml) e água (60 ml 3x) e secada sobre MgSO₄. Foi então adicionado DCM (40 ml) e a suspensão resultante foi filtrada para produzir um sólido branco que foi lavado com DCM (80 ml) para produzir (33) (5,20 g, 40%). Uma solução de NaOH (30,9 g, em excesso) em água (60 ml) foi adicionada gota-a-gota a uma solução de dibromometano (21,4 ml, 308 mmol), (33) (5,20 g, 10,3 mmol) e brometo de tetrabutilâmônio (70 mg, cat.) em DCM (150 ml) e a solução resultante foi aquecida a 40°C por 48 h. A camada orgânica foi então separada e lavada com água (5x) e secada sobre MgSO₄ para produzir (34) que foi utilizado sem purificação adicional.

A uma solução de (34) (assumindo 10,0 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado TBAF (10,0 ml, solução 1 M em THF, 10,0 mmol) e a agitação foi mantida por 2 h antes da concentração a vácuo. Purificação por cromatografia em 5 coluna flash (fase normal, sílica ICN, 50 g, 18-32 μ , gradiente de 0-15% etanol em DCM, resíduo carregado seco, o produto foi eluído em 5-10% etanol) produziu (35) como um sólido branco (750 mg, 19%) livre de sais de tetrabutilamônio. Uma suspensão de (35) (750 mg, 1,85 10 mmol), ácido 3,5-bis(trifluormetil)fenilborônico (573 mg, 2,22 mmol), carbonato de césio (1,32 g, 4,44 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (214 mg, 0,18 mmol) em etanol (4 ml) e tolueno (2 ml) foi aquecida em um micro-ondas Biotage (130°C, alta absorção, pré-agitação por 30 segundos) por 40 minutos em 2 15 bateladas que foram então combinadas. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtoAc (160 ml), lavado com NaHCO₃ sat. aq. (50 ml 2x) e salmoura (50 ml) e secado sobre MgSO₄. Purificação por cromatografia em coluna flash (fase normal, sílica ICN, 50 g, 18-32 μ , 20 gradiente de 5-10% etanol em DCM, o produto foi eluído em 10% etanol) e recristalização a partir de etanol quente (2x) produziram ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-amino-2-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (14) como um sólido cristalino 25 branco em 2 bateladas (158 mg e 85 mg, rendimento total de 27%).

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente de 5-100% acetonitrila (+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos -

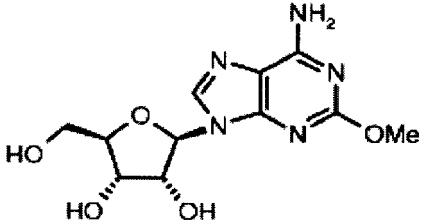
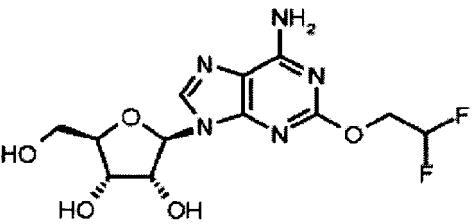
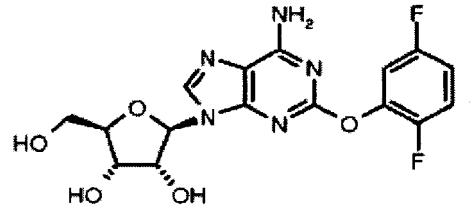
mantida por 30 segundos 200-300nm). Tempo de retenção: 6,55 minutos, 99,37%.

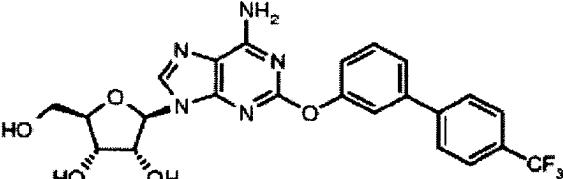
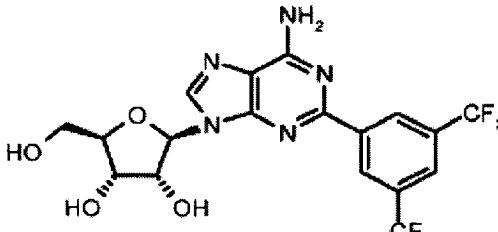
LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4,6 mm, 4 μ , 1,5 ml por minuto, 30°C, gradiente de 5-100% acetonitrila (+0,085% TFA) em água (+0,1% TFA) durante 7 minutos - mantida por 30 segundos 200-300nm). Tempo de retenção: 6,80 minutos, 100%, ES⁺: 492,37 [MH]⁺.

METABÓLITOS ATIVOS

As estruturas dos metabólitos ativos esperados *in vivo*, correspondentes aos pró-fármacos descritos nos Exemplos 1 a 5 são fornecidas na Tabela I abaixo.

Tabela I

Pró-fármaco	Metabólito ativo	
Exemplo nº	Estrutura	Referência
1		WO 2005/084653 Composto 1 (Espongosina)
2		WO 2005/084653 Composto 2
3		WO 2005/084653 Composto 9

4		
5		

MÉTODOS BIOLÓGICOS

A farmacocinética dos derivados de adenosina foi estudada *in vivo* utilizando-se ratos SD canulados via JV.

5 As amostras de dose foram ou de um composto único em uma formulação adequada, ou uma mistura de 5-7 compostos variados. Os animais foram administrados IV ($n=4$) e PO através de tubo de gavagem ($n=4$), e foram retiradas amostras de sangue (200 μ l) antes da dose, aos 5, 10, 20, 10 30, 45, 60, 120, 240, 360 minutos (IV) ou antes da dose, aos 5, 10, 20, 45, 60, 120, 240, 360, 1440 minutos (PO). As amostras foram tomadas em anti-coagulante de EDTA e centrifugadas. O plasma resultante foi armazenado a -80°C antes da análise.

15 O plasma foi extraído ou por extração em fase sólida ou por precipitação com proteína. Após secagem, reconstituição em solvente apropriado, centrifugação e isolamento do sobrenadante, as amostras ($n=3$: IV e PO) foram analisadas por Cromatografia Líquida de Alta 20 Performance-Espectrometria de Massa, utilizando-se monitoramento seletivo de reações MS/MS para sensibilidade

e seletividade ótimas. Os níveis plasmáticos do fármaco foram analisados matematicamente utilizando-se cálculo PK não comportamental, com derivada de AUC pelo método trapezoidal linear. As meias vidas foram calculadas por 5 melhor ajuste à fase terminal conforme julgamento por parte do usuário.

Resultados: Para uma faixa de cinco adenosinas 2-substituídas, observou-se que a biodisponibilidade oral aumentou em média de 19% a 53% e a meia vida oral de 1,3 h 10 para 3,2 h pelo emprego de uma estratégia com pró-fármaco de 2',3'-metilideno acetal (pró-fármacos de acordo com os Exemplos 10-14).

Conseqüentemente, acredita-se que pela utilização das novas estratégias de pró-fármaco descritas aqui, a 15 biodisponibilidade oral e meia vida oral destes derivados de adenosina possam ser significativamente aumentadas. Isto é particularmente surpreendente uma vez que os derivados de nucleosídeos tendem a ser moléculas polares com altas áreas de superfície polar (PSAs) (por exemplo, 20 adenosina 140 Å², guanosina 160 Å², citidina 131 Å², uridina 125 Å²). Mostrou-se que a PSA é um descritor muito bom que caracteriza a absorção de fármaco, incluindo absorção intestina, biodisponibilidade, permeabilidade de Caco-2 e penetração na barreira hematoencefálica. As PSAs são 25 calculadas por computação utilizando-se a topologia molecular, com base no somatório das contribuições da superfície tubulada dos fragmentos polares (Ertl, Rohde e Selzer, J. Med. Chem. (2000) 43, 3714).

Palm *et al.* (Pharm. Res. (1997) 14, 568) demonstraram 30 um ajuste sigmoidal de Boltzmann dos valores de PSA para F%

humano por uma ampla variedade de estruturas e demonstraram que, tipicamente, de maneira que compostos sejam pelo menos 20% biodisponíveis, a PSA deve ser $< 120 \text{ \AA}^2$ e para uma biodisponibilidade de pelo menos 50%, a PSA deve ser de $< 95 \text{ \AA}^2$.

Os pró-fármacos de 2',3'-metilideno acetal descritos aqui apresentam uma PSA média calculada de 125 \AA^2 e, desta forma, espera-se que sejam $\sim 15-20\%$ oralmente biodisponíveis. A biodisponibilidade oral média observada é surpreendentemente de 53%.

Exemplo 6

O potencial de anti-alodinia da espongosina administrada oralmente foi determinado utilizando-se ratos apresentando neuropatia diabética induzida por estreptozocina. A diabetes foi induzida por uma injeção única i.p. de 50 mg/kg de estreptozocina (Sigma, 50 mg/ml/kg em solução salina tamponada com citrato 33 mM pH 4,5). Os animais de controle receberam uma injeção única i.p. de solução salina tamponada com citrato. Alodinia estática e diabetes puderam ser detectadas a partir do dia 7 após a injeção de STZ e estavam presentes na maioria dos animais no dia 14 com os animais demonstrando consistentemente um limiar de retirada da pata (PWT) aos anteriormente inócuos 3,63 g ou menos. A alodinia estática foi testada pressionando-se a superfície plantar das patas traseiras com filamentos de Von Frey (série Semmes Weinstein) em ordem crescente de força (0,7, 1,2, 1,5, 2, 3,6, 5,5, 8,5, 11,8, 15,1, e 29 g) por até 6 segundos. O potencial de anti-alodinia da espongosina (0,6-2,08 mg/kg po) administrada oralmente foi examinado em

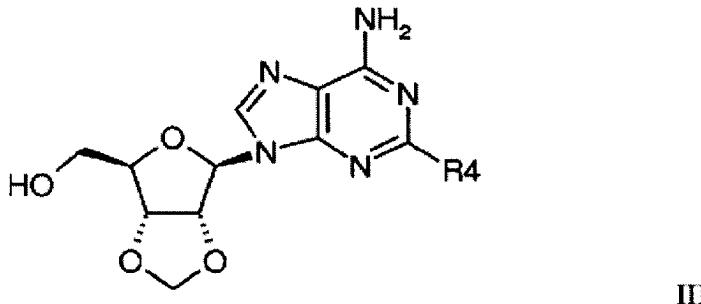
animais diabéticos STZ uma vez desenvolvida a alodinia estática (entre 20-35 dias após a injeção de estreptozocina).

A Figura 1 mostra que a espongosina exibiu efeitos dependentes de dose (0,6-2,1 mg/kg, po) na reversão da alodinia estática induzida por estreptozocina. Todas as doses foram efetivas na reversão da alodinia, enquanto maior reverteu completamente a alodinia para os níveis exibidos pelos animais de controle não injetados com estreptozocina. A alodinia estática foi acessada utilizando-se filamentos de von Frey e o limiar de retirada de pata (PWT) em gramas (os símbolos representam as medianas e as barras verticais representam o primeiro e o terceiro quartis) é indicado. Todas as doses de espongossina testadas aliviaram a alodinia estática resultando em um aumento no PWT, isto é, na capacidade do animal em suportar uma maior pressão exercida pelos filamentos de von Frey. **p<0,01, *p<0,05 significativamente diferentes (teste U de Mann-Whitney), comparando-se o grupo STZ tratado com o fármaco com o grupo STZ tratado com veículo em cada ponto no tempo. Um alívio significativo da alodinia foi ainda evidente no grupo de dose de 2,1 mg/kg às 2, 3 e 4 horas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, **caracterizado** pelo fato de apresentar a Fórmula III

5



onde R4 é selecionado de OR₂, NR₂R₃, CN, SR₂ ou R₂; e R₂ e R₃ são independentemente selecionados de H, alquil C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈, aril ou heterociclíl, cada um 10 opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, OH, NH₂, CN ou CF₃;

desde que quando R4 for R₂, então R₂ não é H.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, 15 **caracterizado** pelo fato de ser selecionado de:

- [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-metoxi-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]-metanol;
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,2-difluoretoxi)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol;
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,5-difluorofenoxy)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]metanol;

20

- [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-[(4'-(trifluor-metil)bifenil-3-il)oxi]-9H-purin-9-il)tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol; e
- ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-amino-2-[3,5-bis(trifluor-metil)fenil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

5

3. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ser para uso em terapia.

4. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, 10 **caracterizado** pelo fato de ser para uso na prevenção, tratamento ou melhora de uma condição patológica que pode ser melhorada ou prevenida por agonismo dos receptores A2A de adenosina.

5. Uso de um composto conforme definido nas 15 reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para a prevenção, tratamento ou melhora de uma condição patológica que pode ser melhorada ou prevenida por agonismo dos receptores A2A de adenosina.

20 6. Uso de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato da dita condição patológica ser associada com dor.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato da dor ser hiperalgesia.

25 8. Uso de acordo com as reivindicações 6 ou 7, **caracterizado** pelo fato da dor ser causada por neuropatia.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, **caracterizado** pelo fato da dor ser associada com neuropatia diabética, polineuropatia, radiculopatia 30 ciática/lombar, dor provocada por câncer, neuralgia pós-

herpética, síndrome da dor miofacial, artrite reumatóide, fibromialgia, osteoartrite, dor pancreática, dor pélvica/perineal, estenose espinal, disfunção da articulação temporomandibular, dor associada à HIV, 5 neuralgia trigeminal, dor neuropática crônica, lombalgia, dor pós-laminectomia, dor lombar, dor pós-operatória, dor pós-trauma físico (incluindo ferimento a bala, acidente de transito, queimaduras), dor cardíaca, dor no peito, dor pélvica/PID, dor no pescoço, dor intestinal, dor do membro 10 fantasma, dor obstétrica (parto/seção C), colite renal, dor causada por herpes zoster aguda, dor incidental associada a pancreatite aguda (câncer), dismenorréia/endometriose; ou em qualquer das condições patológicas acima em que uma infecção bacteriana ou viral é uma causa ou exacerba a 15 condição.

10. Uso de acordo com as reivindicações 6 ou 7, **caracterizado** pelo fato da dor ser causada por uma doença inflamatória, ou por dano tissular inflamatório, auto-imune e neuropático combinados.

20 11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 6, 7 ou 10, **caracterizado** pelo fato da dor ser associada com atrite reumatóide, osteoartrite, dor articular (tendinite, bursite, artrite aguda), lombalgia, dor pós-laminectomia, dor lombar, dor pós-operatória, dor pós- 25 trauma físico (incluindo ferimento a bala, acidente de transito, queimaduras), fibromialgia, artrite reumatóide, espondilite, atrite gotosa, e outras condições de artrite, câncer, HIV, neuropatia diabética, polineuropatia, radiculopatia ciática/lombar, dano auto-imune (incluindo 30 esclerose múltipla, síndrome de Guillam Barre, miastenia

grave), rejeição enxerto vs. hospedeiro, rejeições a aloenxertos, febre e mialgia devidas a infecções, complexo relacionado com AIDS (ARC), formação de quelóide, formação de tecido de cicatriz, doença de Crohn, colite ulcerativa e 5 pirese, síndrome dos intestinos irritáveis, osteoporose, malária cerebral e meningite bacteriana, dor intestinal, dor relacionada com câncer, dor lombar, fibromialgia, dor pós-operatória; ou em qualquer uma das condições 10 patológicas em que uma infecção bacteriana ou viral é uma causa ou exacerba a condição.

12. Uso de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato da dor ser dor isquêmica.

13. Uso de acordo com as reivindicações 6 ou 12, **caracterizado** pelo fato da dor ser associada com doença da 15 artéria coronária, doença da artéria periférica, condições que são caracterizadas pelo fluxo sanguíneo insuficiente, hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão essencial, emergência hipertensiva aguda, cardiomiotipatia, insuficiência cardíaca, tolerância a exercício, 20 insuficiência cardíaca crônica, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, aterosclerose, insuficiência cardíaca crônica branda, angina, angina de Prinzmetal (variante), angina estável, e angina induzida por exercício, reoclusão do desvio cardíaco, claudicação intermitente (aterosclerose 25 obliterante), artrite, disfunção diastólica e disfunção sistólica, aterosclerose, lesão pós isquemia/reperfusão, diabetes (tanto do tipo I quanto do tipo II), tromboembolias e acidentes hemorrágicos.

14. Uso de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato a dita condição patológica ser associada com inflamação.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, 5 **caracterizado** pelo fato da inflamação ser causada por ou ser associada com câncer (tal como leucemias, linfomas, carcinomas, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer pancreático, carcinoma hepatocelular, câncer renal, melanoma, metástases hepáticas, pulmonares, de mama e de próstata, etc.); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite aguda, bronquite crônica, enfisema, bronquiectasia, fibrose cística, pneumonia, pleurisia, asma aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome da angústia respiratória em adulto (ARDS), síndrome da angústia respiratória infantil (IRDS), lesão pulmonar aguda (ALI), laringite, faringite, asma persistente, bronquite asmática crônica, doença intersticial pulmonar, malignidades pulmonares, deficiência da alfa-anti-tripsina, bronquiolite obliterante, sarcoidose, fibrose pulmonar, 10 distúrbios vasculares do colágeno, rinite alérgica, congestão nasal, mal asmático, doença pulmonar relacionada com fumo, hipertensão pulmonar, edema pulmonar, embolia pulmonar, efusão pulmonar, pneumotórax, hemotórax, câncer pulmonar, alergias, polinose (febre do feno), espirro, 15 rinite vasomotora, mucosite, sinusite, mal induzido por irritante exógeno (SO_2 , fumaça, poluição), hipersensibilidade das vias aéreas, intolerância a produtos do leite, pneumonia de Luffer, pneumoconiose, doença vascular induzida por colágeno, doença granulomatosa, 20 25 30 inflamação brônquica, doença inflamatória pulmonar crônica,

doenças da reabsorção óssea, lesão de reperfusão (incluindo dano causado a órgãos como consequência de reperfusão após episódios isquêmicos, por exemplo, enfarto do miocárdio, derrames), doença auto-imune (tal como rejeição a 5 transplante de órgão, lupus eritematoso, rejeição enxerto vs. hospedeiro, rejeições a aloenxerto, esclerose múltipla, artrite reumatóide, diabetes melitus tipo I incluindo a destruição de ilhotas pancreáticas que levam à diabetes e às consequências inflamatórias da diabetes); dano auto- 10 imune (incluindo esclerose múltipla, síndrome de Guillam Barre, miastenia grave), obesidade; condições cardiovasculares associadas com perfusão tissular baixa e inflamação (tais como ateromas, aterosclerose, derrame, lesão por isquemia-reperfusão, claudicação, lesão medular, 15 insuficiência cardíaca congestiva, vasculite, choque hemorrágico, vaso-espasmo seguinte a hemorragia subaracnóide, vaso-espasmo seguinte a acidente cerebrovascular, pleurite, pericardite, complicações cardiovasculares da diabetes); lesão por isquemia- 20 reperfusão, isquemia e inflamação associada, restenose seguinte a angioplastia e aneurismas inflamatórios; epilepsia, neurodegeneração (incluindo doença de Alzheimer), fadiga muscular ou câimbra muscular (particularmente câimbra de atleta), artrites (tais como 25 artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite gotosa), fibrose (por exemplo, pulmonar, dérmica e hepática), esclerose múltipla, sepse, choque séptico, encefalite, artrite infecciosa, reação de Jarisch-Herxheimer, cobreiro, choque tóxico, malaria cerebral, 30 doença de Lyme, choque endotóxico, choque gram negativo,

choque hemorrágico, hepatite (resultante tanto de dano tissular quanto de infecção viral), trombose de veia profunda, gota; condições associadas com dificuldades respiratórias (por exemplo, impedimento e obstrução das 5 vias aéreas, bronco-constrição, vasoconstrição pulmonar, respiração impedida, silicose, sarcose pulmonar, hipertensão pulmonar, vasoconstrição pulmonar, alergia brônquica e conjuntivite sazonal); condições associadas com inflamação da pele (incluindo psoriase, eczema, úlcera, 10 dermatite de contato); condições associadas com inflamação dos intestinos (incluindo doença de Crohn, colite ulcerativa e pirese, síndrome dos intestinos irritáveis, doença inflamatória dos intestinos); HIV (particularmente infecção por HIV), malaria cerebral, meningite bacteriana, 15 replicação de HIV aumentada por TNF, inibição por TNF da atividade de AZT e DDI, osteoporose e outras doenças da reabsorção óssea, osteoartrite, artrite reumatóide, infertilidade proveniente de endometriose, febre e mialgia devidas a infecção, caquexia secundária ao câncer, caquexia 20 secundária a infecção ou malignidade, caquexia secundária à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), complexo relacionado com AIDS (ARD), formação de quelóide, formação de tecido de cicatriz, efeitos adversos do tratamento com anfotericina B, efeitos adversos do tratamento com 25 interleucina-2, efeitos adversos do tratamento com OKT3, ou efeitos adversos do tratamento com GM-CSF, e outras condições mediadas por uma atividade excessiva de célula antiinflamatória (incluindo neutrófilo, eosinófilo, macrófago e célula T); ou em qualquer uma das condições 30 patológicas acima em que uma infecção bacteriana ou viral é

uma causa ou exacerba a condição, complicações macro e micro vasculares da diabetes tipo 1 ou 2, retinopatia, nefropatia, neuropatia autonômica, ou dano de vaso sanguíneo causado por isquemia ou aterosclerose.

5 16. Uso de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato da dita condição patológica ser associada com artropatia.

10 17. Uso de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato da artropatia ser causada por ou estar associada com artrite reumatóide, espondilite, artrite gotosa, osteoartrite, tendinite, bursite, artrite aguda, artrite não reumatóide, ou gota.

15 18. Uso de um composto de Fórmula III, conforme definido nas reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um fármaco anti-reumático modificador de doença (DMARD) para desacelerar a progressão de artropatia.

20 19. Uso de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um DMARD para desacelerar a progressão de artrite reumatóide.

25 20. Uso de um composto de Fórmula III, como definido nas reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para a promoção de cura de ferimento.

21. Formulação farmacêutica **caracterizada** pelo fato de conter um composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2 como ingrediente ativo, em combinação com um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

30 22. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, **caracterizada** pelo fato de compreender

adicionalmente um agente terapêutico para uso na prevenção, tratamento ou melhora de uma condição patológica que pode ser melhorada ou prevenida por agonismo de receptores A2A de adenosina.

5 23. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 22, **caracterizada** pelo fato do agente terapêutico adicional ser útil para o tratamento de dor, inflamação e/ou artropatia.

10 24. Processo para a produção de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-metoxi-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]-metanol, **caracterizado** pelo fato de compreender a reação de tribenzoil-2',3'-metilideno-2-nitro-adenosina com NaOMe e MeOH.

15 25. Processo para a produção de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,2-difluormetoxi)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]-metanol, **caracterizado** pelo fato de compreender a reação de tribenzoil-2',3'-metilideno-2-nitro-adenosina com HOCH₂CHF₂ e a desproteção do produto da reação.

20 26. Processo para a produção de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,5-difluorfenoxi)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]-metanol, **caracterizado** pelo fato de compreender a reação de tribenzoil-2',3'-metilideno-2-nitro-adenosina com ArOH, e desproteção do 25 produto da reação, onde Ar é 2,5-difluorfenil.

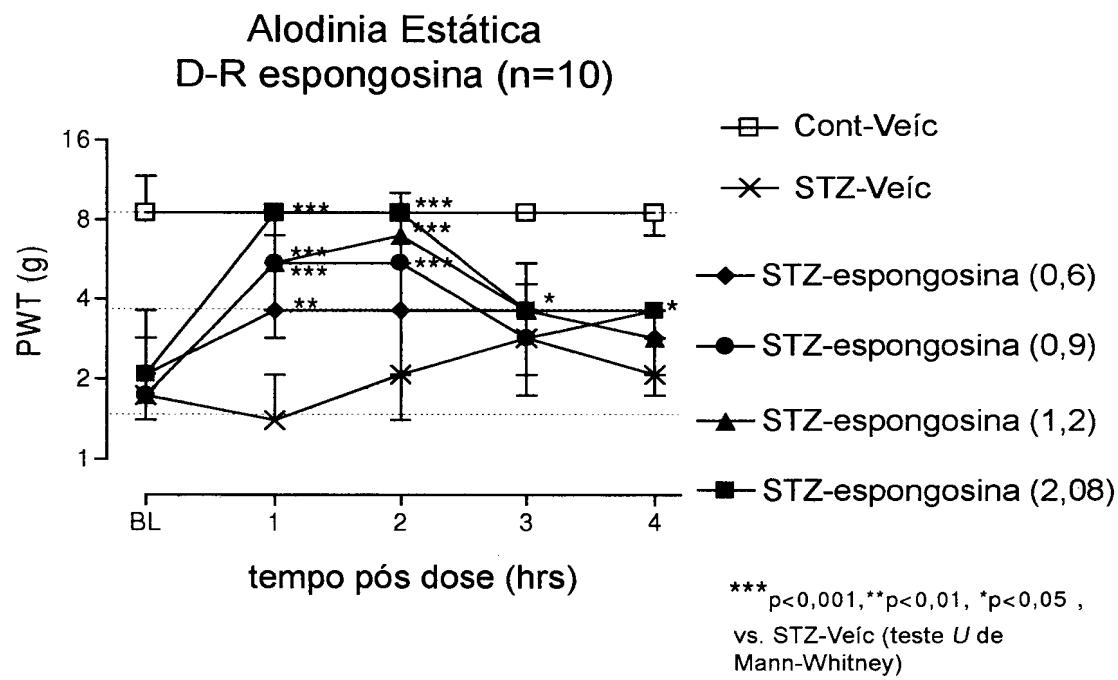
27. Processo para a produção de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-{{4'-(trifluormetil)-bifenil-3-il}oxi}-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il]-metanol, **caracterizado** pelo fato de compreender a reação de 30 tribenzoil-2',3'-metilideno-2-nitro-adenosina com ArOH e

desporteção do produto da reação, onde Ar é 3-(4-(trifluormetil)fenil)fenil.

28. Processo para a produção de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-amino-2-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol, **caracterizado** pelo fato de compreender a reação de 2',3'-metilideno-2-iodo-adenosina com ácido 3,5-bis(trifluormetil)fenil-borônico.

DESENHO

FIGURA 1



RESUMO**COMPOSTOS TERAPÊUTICOS**

5 A invenção refere-se a um método para aumentar a absorção oral de um fármaco de análogos de adenosina pelo uso de pró-fármacos 2',3'-metilideno acetal de adenosina e ao uso destes pró-fármacos como medicamentos. A invenção refere-se adicionalmente a compostos que são pró-fármacos
10 agonistas de receptor de adenosina, e a seu uso como compostos terapêuticos, em particular como compostos analgésicos ou antiinflamatórios, ou como fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARDs), e a métodos para a prevenção, tratamento ou melhora de dor ou
15 inflamação utilizando-se estes compostos.