



(11) *Número de Publicação:* PT 800505 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07C233/87 A C07C237/36 B
C07D213/82 B A61K031/215 B
A61K031/455 B

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

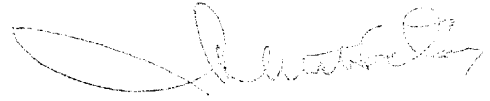
(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.11.20	(73) <i>Titular(es):</i> CELGENE CORPORATION 7 POWDER HORN DRIVE WARREN NEW JERSEY 07059 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1994.12.30 US 366618	MARY SHIRE 8 STONE STREET NORTH PLAINFIELD, NJ 07060 US
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.10.15	(72) <i>Inventor(es):</i> MARY SHIRE US GEORGE MULLER US DAVID I. STIRLING US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.09.26	(74) <i>Mandatário(s):</i> PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* NOVAS ARIL AMIDAS IMUNOTERAPÉUTICAS

(57) *Resumo:*

NOVAS ARIL AMIDAS IMUNOTERAPÉUTICAS





DESCRIÇÃO

"NOVAS ARIL AMIDAS IMUNOTERAPÊUTICAS"

Base da Invenção

A presente invenção refere-se a um método para a redução dos níveis de TNF α num mamífero e aos compostos e composições aqui vantajosas.

TNF α , ou factor α de necrose de tumor, é uma citocina que é libertada primariamente por fagócitos mononucleares em resposta a vários imunoestimulantes. Quando administrada a animais ou humanos provoca inflamação, febre, efeitos cardiovasculares, hemorragias, coagulação e respostas de fase aguda similares às observadas em infecções agudas e estados de choque.

A produção excessiva ou não regulada de TNF α tem sido implicada em várias situações de doença. Estas incluem endotoxemia e/ou síndrome de choque tóxico {Tracey et al., *Nature* **330**, 662-664 (1987) and Hinshaw et al., *Circ. Shock* **30**, 279-292 (1990)}; cachexia {Dezube et al., *Lancet*, **335** (8690), 662 (1990)}; e Síndrome de Distensão Respiratória no Adulto onde tem sido detectada uma concentração de TNF α superior a 12 000 pg/mililitro nos aspirados pulmonares dos doentes de ARDS {Millar et al., *Lancet* **2**(8665), 712-714 (1989)}. A infusão sistémica de recombinante TNF α também resulta em alterações tipicamente vistas em ARDS {Ferrai-Baliviera et al., *Arch. Surg.* **124**(12), 1400-1405 (1989)}.

Os TNF α parece estarem envolvidas nas doenças de resorção pelos ossos, incluindo a artrite onde se tem determinado que



quando activado, os leucócitos produzem uma actividade de resorção dos ossos, e os dados sugerem a TNF α contribui para esta actividade. {Bertolini *et al.*, *Nature* **319**, 516-518 (1986) e Johnson *et al.*, *Endocrinology* **124**(3), 1424-1427 (1989).} Determinou-se que a TNF α estimula a resorção dos ossos e inibe a formação dos ossos *in vitro* e *in vivo* através da estimulação da formação de osteoclastos e activação combinada com inibição da função dos osteoblastos. Apesar da TNF α estar envolvida nas doenças de resorção dos ossos, incluindo a artrite, a ligação mais interessante com a doença é a associação entre a produção de TNF α pelos tecidos do tumor ou hospedeiro e hipercalcemia associada a malignidade {*Calci. Tissue Int. (US)* **46**(Suppl.), S3-10 (1990)}. Na reacção de Enxerto em relação a Hospedeiro, o aumento dos níveis de TNF α no soro têm sido associados com complicações maiores a seguir aos transplantes de medula alogénicos agudos {Holler *et al.*, *Blood*, **75**(4), 1011-1016 (1990)}.

A malária cerebral é um síndrome neurológico hiperagudo letal associado a níveis elevados de TNF α no sangue e é a complicação mais grave que ocorre nos doentes com malária. Os níveis de TNF α no soro estão directamente correlacionados com a gravidade da doença e o prognóstico nos doentes com ataques agudos de malária {Grau *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **302**(24), 1586-1591 (1989)}.

A TNF α também tem um papel na área das doenças pulmonares crónicas inflamatórias. A deposição de partículas de sílica conduz à silicose, uma doença de insuficiência respiratória progressiva provocada por uma reacção fibrótica. O anti-corpo



para a TNF α bloqueia completamente a fibrose do pulmão induzida por sílica nos ratos {Pignet et al., *Nature*, **344**:245-247 (1990)}. Tem sido demonstrado que os elevados níveis de produção de TNF α (no soro e em macrófagos isolados) em modelos animais de fibrose induzida por sílica e asbestos {Bissonnette et al., *Inflammation* **13**(3), 329-339 (1989)}. Verificou-se também que os macrófagos alveolares dos doentes com sarcoidose pulmonar libertam espontaneamente quantidades massivas de TNF α em comparação com os macrófagos dos doadores normais {Baughman et al., *J. Lab. Clin. Med.* **115**(1), 36-42 (1990)}.

A TNF α também está implicada na resposta inflamatória que se segue a reperfusão, denominada lesão de reperfusão, e é a maior causa dos danos dos tecidos após perda de fluxo de sangue {Vedder et al., *PNAS* **87**, 2643-2646 (1990)}. A TNF α também altera as propriedades das células endoteliais e tem várias actividades pro-coagulantes, como a produção de um aumento da actividade pro-coagulante no factor do tecido e a via de supressão da proteína C anti-coagulante assim como o abaixamento na regulação da expressão da trombosmodulina {Sherry et al., *J. cell Biol.* **107**, 1269-1277 (1988)}. A TNF α tem actividades pro-inflamatórias que em conjunto com a produção cedo (durante a fase inicial do evento inflamatório) torna-a semelhante a um mediador de danos nos tecidos em muitas alterações importantes incluindo mas não estando limitado a, enfarte do miocárdio, ataque e choque circulatório. De importância específica pode ser a expressão induzida por TNF α de adesão das moléculas, como a molécula de adesão intercelular (ICAM) ou molécula de adesão do endotélio dos leucócitos (ELAM) ou células endoteliais {Munro et al., *Am. J. Path.* **135**(1), 121-132 (1989)}.



Para além disso, sabe-se hoje que a $TNF\alpha$ é um activador potente da replicação de retrovírus incluindo a activação de VIH-1. {Duh et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* **86**, 5974-5978 (1989); Poll et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* **87**, 782-785 (1990); Monto et al., *Blood* **79**, 2670 (1990); Clouse et al., *J. Immunol.* **142**, 431-438 (1989); Poll et al., *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)}. A SIDA resulta da infecção dos linfócitos T pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pelo menos foram identificados três tipos ou estirpes de VIH, i.e., VIH-1, VIH-2 e VIH-3. Como consequência da infecção por HIV, as células que medeiam a imunidade são enfranquecidas e os indivíduos infectados manifestam infecções oportunistas graves e /ou neoplasmas raros. A entrada do VIH no linfócito T requiere a activação do linfócito T. Outras viroses, como o VIH-1, VIH-2 infectam os linfócitos T após a activação das células T e esta expressão do vírus na proteína e/ou replicação é mediada ou mantida por esta activação das células T. Após um linfócito T activado ser infectado por VIH, o linfócito T tem que continuar a ser mantido num estado activado para permitir que a expressão do gene VIH e/ou replicação do VIH. As citocinas, em especialmente as $TNF\alpha$, estão implicadas nas células T activadas mediadas pela expressão do VIH na proteína e/ou na replicação do vírus tomando um papel na manutenção do linfócito T. desta forma, a interferência com a actividade da citocina como a prevenção ou inibição da produção da citocina, especialmente a $TNF\alpha$, num indivíduo com sida infectado por VIH na limitação da manutenção do linfócito T provocado pela infecção por VIH.

Os monócitos, macrófagos, e células relacionadas, como as células de "Kupffer" e glial, também têm sido implicadas na infecção por VIH. Estas células, como as células T, são alvos



para a replicação viral e o nível de replicação viral está dependente do estado de activação das células. {Rosenberg *et al.*, *The Immunopathogenesis of HIV Infectio*, *Advances in Immunology*, **57** (1989)}. Tem sido demonstrado que as citocinas, como a TNF α , activam a replicação do VIH nos monócitos e/ou macrófagos {Poli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **87**, 782-784 (1990)}, de forma que, a prevenção ou inibição da produção ou actividade da citocina ajuda na limitação da progressão do VIH como estabelecido acima para as células T. Estudos adicionais têm identificado a TNF α como um factor comum na activação do VIH *in vitro* e permite apresentar um mecanismo claro da acção através de uma proteína nuclear reguladora encontrada no citoplasma das células (Osborn, *et al.*, *PNAS* **86**, 2336-2340. Esta evidência sugere que uma redução da síntese de TNF α pode ter um efeito anti-viral nas infecções por VIH, por redução da transcrição e desta forma da produção de vírus.

A replicação viral na SIDA do VIH latente nas células T e nas linhas de macrófagos pode ser induzida pela TNF α {Folks *et al.*, *PNAS* **86**, 2365-2368 (1989)}. Sugeriu-se um mecanismo molecular para a actividade de indução do vírus pela capacidade da TNF α para activar o gene regulador da proteína (NF κ B) encontrado no citoplasma das células, que promove a replicação do VIH através da ligação a uma sequência reguladora do gene viral (LTR) {Osborn *et al.*, *PNAS* **86**, 2336-2340 (1989)}. A TNF α na caquexia associada à SIDA é sugerida pela TNF α elevada no soro e pelos elevados níveis de produção espontânea de TNF α nos monócitos do sangue periférico dos doentes {Wright *et al.*, *J. Immunol.* **141**(1), 99-104 (1988)}.



A TNF α tem sido implicada em vários papéis com outras infecções virais, como o vírus citomegalia (VCM), vírus influenza, adenovírus, e a família de vírus do herpes por razões similares às descritas.

A prevenção ou inibição da produção ou acção da TNF α é, desta forma, prevista para ser uma estratégia terapêutica potente de muitas doenças inflamatórias, infecciosas, imunológicas ou malignas. Estas incluem mas não estão restritas ao choque séptico, sepsia, choque endotóxico, choque hemodinâmico e síndrome da sepsia, danos de reperfusão pós isquémia, malária, infecção por micobactéria, meningite, psoríase, insuficiência congestiva do coração, doença fibrótica, caquexia, rejeição de enxertos, cancro, doença autoimune, infecções oportunistas na SIDA, artrite reumatóide, espondilose reumatóide, osteoartrite, outras situações artríticas, doença de "Crohn", colite ulcerosa, esclerose múltipla, eritematose do lúpus sistémico, ENL na lepra, danos por radiação, e danos alveolares hipertóxicos. Os esforços dirigidos à supressão dos efeitos da TNF α vão desde a utilização de esteróides como a dexametasona e prenisolona à utilização quer dos anticorpos policlonais quer monoclonais {Beutler et al., *Science* **234**, 470-474 (1985); WO 92/11383}.

O factor nuclear κ B (NF κ B) é um activador pleiotrópico de transcrição (Lenardo et al., *Cell* 1989, 58, 227-29). O NF κ B tem sido implicado como activador de transcrição em várias doenças e estados inflamatórios e pensa-se que regula os níveis de citocina incluindo mas não limitado à TNF α e também como activador da transcrição do VIH (Dbaibo, et al., *J. Biol. Chem.* 1993, 17762-66; Duh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, 5974-78; bachelerie et al., *Nature* 1991, 350, 709-12; Boswas et

al., *J. Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1993, 6, 778-786; Suzuki *et al.*, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.* 1993, 193, 277-83; Suzuki *et al.*, *Biochem. And Biophys. Res Comm.* 1992, 189, 1709-15; Suzuki *et al.*, *Biochem. Mol. Bio. Int.* 1993, 31(4), 693-700; Shakhov *et al.*, 1990, 171, 35-47; and Staal *et al Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 9943-47). Assim, a inibição da ligação NF κ B pode regular a transcrição do(s) gene(s) da citocina e através desta modulação e outros mecanismos ser vantajosa na inibição de vários estados de doença. Os compostos reivindicados na presente patente podem inibir a acção do NF κ B no núcleo e desta forma são vantajosos no tratamento de várias doenças incluindo mas não limitadas à artrite reumatóide, espondilose reumatóide, osteoartrite, outras situações de artrite, choque séptico, sepsia, choque endotóxico, doença do enxerto em relação ao hospedeiro, enfraquecimento, doença de "Crohn", colite ulcerosa, esclerose múltipla, eritematose do lúpus sistémico, ENL na lepra, VIH, SIDA, e outras infecções oportunistas na SIDA.

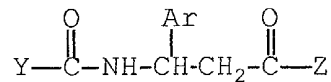
Os níveis de TNF α e de NF κ B são influenciados por um circuito de informação de retorno recíproco. Como foi dito acima, os compostos da presente invenção afectam os níveis quer de TNF α quer de NF κ B. Sabe-se actualmente, contudo, como os compostos da presente invenção regulam os níveis de TNF α , NF κ B ou ambos.

Os leflunómidos e os metabolitos leflunómidos são também conhecidos na técnica como inibidores da TNF α (Weithmann *et al.* EP 607 776 A2). Contudo, os leflunómidos têm muitas diferenças estruturais da presente invenção.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA

A presente invenção está baseada na verificação de que uma classe de imidas não polipetídicas mas completamente descritas aqui parecem inibir a acção da TNF α .

A presente invenção diz respeito a compostos com a fórmula:



em que Ar é fenilo substituído por um ou mais substituintes em que cada substituinte é seleccionado independentemente no grupo consistindo em nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoílo, acetoxi, carboxi, hidroxí, amino, alquilo com 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 10 átomos de carbono, e halogéneo,

Z é alcoxi com 1 a 10 átomos de carbono, benziloxi, amino, ou alquilamino com 1 a 10 átomos de carbono; e

Y é (i) fenilo, não substituído ou substituído por um ou mais substituintes cada um seleccionado, independentemente um do outro, no grupo consistindo em nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoílo, acetoxi, carboxi, hidroxí, amino, alquilo com 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 10 átomos de carbono, e halogéneo, ou (ii) naftilo com a excepção de amida propiónica de N-benzoíl-3-amino-3-(2,4-dimetoxifenil) e dos compostos em que Y é fenilo e

Z é etoxi e Ar é 2-hidroxi-5-metilfenilo ou 2-hidroxi-4-metilfenilo.

Uma primeira subclasse preferida diz respeito a compostos nos quais Ar é fenilo substituído por dois grupos metoxi; e Z é OCH₃.

Y é um anel fenilo, não substituído ou substituído com um grupo amino.

Os compostos típicos da invenção incluem:

3-(N-benzoilamino)-3-(3,4-dimetoxifenil)propionamida,

3-(N-benzoilamino)-3-(3,4-dietoxifenil)propionamida,

3-(Nbenzoilamino)-3-(3,4-dietilfenil)propionamida,

3-[N-(3-aminobenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)própio-
namida,

3-[N-(3-metoxibenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propiona-
mida,

3-[N-(4-metoxibenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propiona-
mida,

3-(N-benzoilamino)-3-(3,4-dietoxifenil)propionato de metilo,

3-[N-(3-aminobenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propionato
de metilo,

3-[N-(3-metoxibenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propionato
de metilo,

3-[N-(4-metoxibenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propionato
de metilo.

O termo alquilo como utilizado aqui significa uma cadeia de hidrocarboneto univalente saturada ramificada ou linear. A menos que estabelecido de outra forma, estas cadeias podem conter entre 1 e 10 átomos de carbono. São representativos destes



grupos alquilo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentiloneopentilo, terc-pentilo, hexilo, isso-hexilo, heptilo, octilo, nonilo ou decilo. Quando qualificado por "inferior", o grupo alquilo conterà entre 1 e 6 átomos de carbono. o mesmo conteúdo em carbono aplica-se a termos aparentados "alcano" e aos termos derivados como "alcoxi".

Os compostos podem ser utilizados, sob supervisão de profissionais qualificados, para inibir os efeitos indesejáveis da TNF α . Os compostos podem ser administrados oralmente, rectalmente, ou parenteralmente, sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos incluindo os antibióticos, esteróides, etc., a um mamífero com necessidade de tratamento. As formas de dosagem oral incluem comprimidos, cápsulas, drageias, e formas farmacêuticas comprimidas, de forma similar. Podem ser utilizadas soluções salinas isotónicas contendo 0-100 miligramas/mililitro para administração parenteral que inclui vias de administração intramuscular, intratecal, intravenosa e intra-arterial. a administração rectal pode ser feita através da utilização de supositórios formulados a partir de veículos convencionais como a manteiga de cacau.

Os regimes de dosagem têm que ser titulados para a indicação particular, a idade, peso e a situação física geral do doente, e a resposta desejada mas geralmente as doses estarão entre aproximadamente 1 e aproximadamente 500 miligramas/dia como necessário numa administração diária única ou múltipla. Em geral, o regime de tratamento inicial pode ser copiado do conhecido como sendo efectivo na interferência com a actividade da TNF α ou outros estados de doença mediados pela TNF α pelos compostos da presente invenção. Os indivíduos tratados serão



regularmente vistos em relação ao número de células T e proporções T4/T8 e/ou medições de viremia como os níveis de transcriptase inversa ou proteínas virais, e/ou progressão dos problemas associados à doença mediados pela citocina como a caquexia ou degeneração muscular. Se não se sentir qualquer efeito a seguir ao regime de tratamento normal, então aumenta-se a quantidade de agente interferente da actividade da citocina administrado, e.g. em cinquenta por cento por semana.

Os compostos da presente invenção também podem ser utilizados topicamente no tratamento ou profilaxia de estados de doença tópica mediados ou exacerbados por produção excessiva de TNF α , respectivamente, como as infecções virais, como as provocadas pelos herpes virais, ou conjuntivites virais, etc.

Os compostos também podem ser utilizados no tratamento veterinário de mamíferos diferentes dos humanos com necessidade de prevenção ou inibição de produção de TNF α . As doenças mediadas pela TNF α para tratamento, terapeuticamente ou profilacticamente, em animais incluem os estados de doença como os descritos acima, mas em particular infecções virais. Os exemplos incluem o vírus da imunodeficiência felina, o vírus da anemia infecciosa equina, o vírus da artrite caprina, o vírus visna, e o vírus *maedi*, assim como outras lentivirose.

Alguns destes compostos possuem centros de quiralidade e podem existir como isómeros ópticos. Ambos os racematos destes isómeros e os próprios isómeros individuais, assim como os diastereoisómeros quando há dois centros quirais, estão dentro do âmbito da presente invenção. Os racematos podem ser utilizados tal e qual ou podem ser separados nos seus isómeros individuais mecanicamente como por cromatografia utilizando um adsorvente

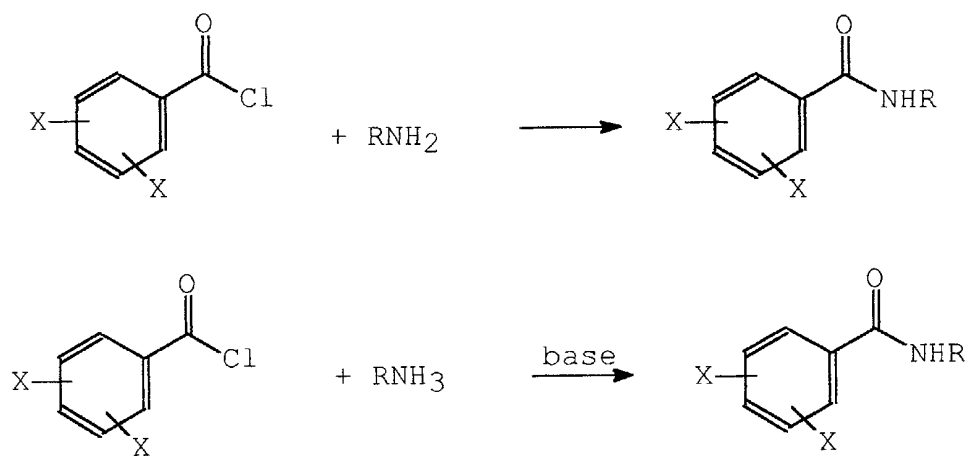


quiral. Alternativamente, os isómeros individuais podem ser preparados na forma quirál ou separados quimicamente a partir de uma mistura por formação de sais com ácido quirál, como os enantiómeros individuais de ácido 10-canforsulfónico, ácido canfórico, ácido alfa-bromocanfórico, ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico e os análogos, e em seguida libertando uma ou ambas das bases resolvidas, repetindo opcionalmente o processo, para obter assim um ou ambos substancialmente livres um do outro; i.e., numa forma tendo uma pureza óptica >95%.

A prevenção ou inibição da produção de TNF α por estes compostos pode ser convenientemente ensaiada utilizando anticorpos anti-TNF α . Por exemplo, são tratados pratos (Nunc Immunoplates, Roskilde, DK) com 5 μ g/mililitro de anticorpos purificados anti-TNF α de coelho a 4°C durante 12 a 14 horas. Os pratos em seguida são bloqueados durante 2 horas a 25°C com PBS/Tween 0,05% contendo 5 miligramas/mililitro de BSA. Após lavagem, são aplicados 100 μ l de desconhecidos assim como de controlos e os pratos são incubados a 4°C durante 12 a 14 horas. Os pratos são lavados e ensaiados com um conjugado de peroxidase (rábano) e anticorpos monoclonais anti-TNF α de rato, e a cor desenvolvida com o-fenilenodiamina em tampão de fosfato-citrato contendo 0,012% de peróxido de hidrogénio e lido a 492 nm.

Os compostos podem ser preparados utilizando métodos que são conhecidos em geral para a preparação de imidas. Os esquemas gerais da reacção incluem a reacção da amina ou amónio substituída com cloreto de benzoílo substituído como ilustrado pelas fórmulas:

Handwritten signature



Os exemplos seguintes servirão para tipificar melhor a natureza da presente invenção mas não devem ser tomados como uma limitação no âmbito desta, cujo âmbito é definido somente pelas reivindicações anexas.

Exemplo 1

N-benzoil-3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo. A uma suspensão agitada arrefecida num banho de gelo de cloridrato de 3-amino-3(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo (0,689 grama, 2,50 mmol) e trietilamina (0,7 mililitros, 5 mmol) em 15 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se 0,3 mililitros de cloreto de benzoílo (2,6 mmol). Removeu-se o banho arrefecido após 15 minutos e agitou-se a mistura durante mais 45 minutos. em seguida diluiu-se a mistura reaccional em 15 ml de salmoura e 15 mililitros de água e em seguida concentrou-se parcialmente *in vacuo* para remover o tetra-hidrofurano. A lama da reacção foi filtrada, o sólido seco ao ar, e em seguida secou-se *in vacuo* (60°C, <1mm) para dar 0,86 g 8100%) do produto como pó branco: ¹H RMN (dmso-d₆, 250 MHz) δ 8,84 8d, J = 8,3 Hz, 1H, NH), 7,83 (m,

Handwritten signature

2H, Ar), 7,60-7,35 (m, 3H, Ar), 7,06 (s, 1H, Ar), 6,90 (m, 2H, Ar), 5,50-5,30 (m, 1H, CHN), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,46 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,05-2,75 (m, 2H, CH₂); ¹³C RMN (dmsO-d₆, 250 MHz) δ 170,8, 165,6, 148,6, 147,9, 134,9, 134,5, 131,2, 128,3, 127,3, 118,5, 11,6, 110,6, 55,5, 55,5, 51,4, 49,7, 40,6. Calcul. Anal. Para C₁₉H₂₁NO₅. Teórico C, 66,46; H, 6,16; N, 4,08. Obtido C, 66,22; H, 6,05; N, 3,98.

Exemplo 2

N-(3-benzoíl)-3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo. A uma suspensão agitada arrefecida num banho de gelo de cloridrato de 3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo (1,38 gramas, 5,00 mmol) e trietilamina (1,5 mililitros, 10,8 mmol) em 10 ml de tetra-hidrofurano adicionou-se (0,928 gramas, 5,00 mmol) de cloreto de benzoílo numa porção única. Resultou uma lama espessa. Removeu-se o banho arrefecido após 15 minutos e diluiu-se a mistura reaccional em 10 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante mais uma hora. Diluiu-se a mistura reaccional em 50 mililitros de água e em seguida concentrou-se parcialmente *in vacuo* para remover o tetra-hidrofurano. A lama da reacção foi filtrada, o sólido foi lavado com quantidades copiosas de água, secou-se ao ar e em seguida secou-se *in vacuo* (60°C, <1 mm) para dar 1,85 g (95%) do produto como pó branco: ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ 8,63 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (m, 1H, Ar), 8,20 (m, 1H, Ar), 7,77 (d, J = 8Hz, NH), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95-6,75 (m, 3H, Ar), 5,86 (m, 1H, CHCO), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,01 (m, 2H, CH₂); ¹³C RMN (dmsO-d₆, 250 MHz) δ 172,0, 164,1, 149,1, 148,6, 148,2, 135,8, 133,1, 132,7, 129,8, 126,1, 122,0, 118,2, 111,2, 109,9, 55,9, 55,8, 52,0, 50,2, 39,5.



Exemplo 3

N-(3-aminobenzoí1)-3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo. A uma solução de N-(3-nitrobenzoí1)-3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo (1,25 gramas, 3,22 mmol) numa mistura de 150 mililitros de acetato de etilo e 75 mililitros de metanol (mistura suavemente aquecida para dissolver todo o sólido e em seguida deixada arrefecer até à temperatura ambiente) adicionou-se 0,25 gramas de Pd 10%/C. a mistura foi em seguida tratada com 414 kPa (60 psi) de H₂ durante 2,5 horas num Agitador Tipo Parr. O progresso da reacção foi monitorizado por TLC (acetato de etilo/metileno 1/9, UV) e ficou completa após 2,5 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite para remover o catalisador. Concentrou-se o filtrado em vácuo para dar um sólido branco que foi seco em vácuo (60°C, <1 mm) para dar 1,07 gramas (93%) do produto desejado: ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ 8,60 (d, J=8,5 Hz, 1H, NH), 7,15-6,8 (m, 6H, Ar), 6,67 (m, 1H, Ar) 5,40 (m, 1H, CHCO), 5,24 (m, 2H, ArNH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,56 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,95 (dd, J=8,9, 15,4 Hz, 1H), 2,81 (dd, J=6,3, 15,4 Hz, 1H); ¹³C RMN (dmsO-d₆, 250 MHz) δ 170,9, 166,4, 148,6, 147,8, 135,6, 135,1, 128,6, 118,5, 116,4, 114,4, 112,8, 111,6, 110,6, 55,5, 55,5, 51,4, 49,6, 40,7.

Exemplo 4

N-(3-nitrobenzoí1)-3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo. A uma suspensão agitada arrefecida num banho de gelo de cloridrato de 3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo (1,38 gramas, 5,00 mmol) e trietilamina (1,5 mililitros, 10,8 mmol) em 25 mililitros de tetra-hidrofurano adicionou-se



cloreto de 4-nitrobenzoílo (0,928 gramas, 5,00 mmol) numa porção única. Após 15 minutos, o banho de arrefecimento foi removido e agitou-se a mistura reaccional durante 45 minutos. Em seguida diluiu-se a mistura reaccional em 50 mililitros de água. A lama da reacção foi filtrada e o sólido lavado com água, seco ao ar, e em seguida seco em vácuo (60 C, <1 mm) para dar 1,86 gramas (94%) do produto como pó amarelo: ^1H RMN (CDCl_3/TMS , 250 MHz) δ 8,27 8d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,77 8d, $J=8,1$ Hz, 1H, NH), 6,95-6,75 (m, 3H, Ar), 5,55 (m, 1H, CH), 3,86 & 3,85 (2s, 6H, 2OCH₃), 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,00 (m, 2H, CH₂); ^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 250 MHz) δ 172,2, 164,4, 149,6, 149,1, 148,7, 139,7, 132,6, 128,2, 123,8, 118,1, 111,2, 109,9, 55,9, 55,8, 52,0, 50,0, 39,3.

Exemplo 5

N-(4-aminobenzoíl)-3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo. A uma solução de N-(3-nitrobenzoíl)-3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato de metilo (1,25 gramas, 3,22 mmol) numa mistura de 100 mililitros de acetato de etilo e 50 mililitros de metanol (mistura suavemente aquecida para dissolver todo o sólido e em seguida deixada arrefecer até à temperatura ambiente) adicionou-se 0,25 gramas de Pd 10%/C. A mistura foi em seguida tratada com 414 kPa (60 psi) de H₂ durante 2,5 horas num Agitador Tipo Parr. O progresso da reacção foi monitorizado por TLC (acetato de etilo/cloreto de metileno 1/9, UV) e ficou completa após 2,5 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite para remover o catalisador. Concentrou-se o filtrado em vácuo para dar um sólido branco que foi seco em vácuo (60°C, <1 mm) para dar 1,10 gramas (96%) do produto desejado: ^1H RMN (dmsO-d_6 , 250 MHz) δ 8,32 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, NH), 7,57 (d, $J=8,6$

[Handwritten signature]

Ar), 7,03 (s, 1H, Ar), 6,88 (m, 2H, Ar), 6,54 (d, J=8,6, 2H, Ar), 5,62 (s, 2H, NH₂), 5,38 (m, 1H, CHCO₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,56 8s, 3H, CO₂CH₃), 2,94 (dd, J=8,8, 15,3 Hz, 1H), 2,80 (dd, J=6,5, 15,3, 1H); ¹³C RMN (dmsO-d₆, 250 MHz) δ 170,9, 165,5, 151,7, 148,5, 147,8, 135,4, 128,8, 121,1, 118,5, 112,5, 111,6, 110,6, 55,5, 55,5, 51,3, 49,4, 40,8.

Exemplo 6

N-(3-metoxibenzoil)-3-amino-3-(3',4'-dimetoxifenil) propionato de metilo. A uma suspensão agitada num banho de gelo de cloridrato de 3-amino-3-(3',4'-dimetoxifenil)propionato de metilo (0,689 gramas, 2,50 mmol) e 0,7 mililitros de trietilamina em 20 mililitros de tetra-hidrofurano anidro adicionou-se cloreto de 3-metoxibenzoílo (2,5 mmol) através de uma seringa. Após 30 minutos, deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora. Em seguida tratou-se a mistura reaccional com 20 mililitros de água. Removeu-se o tetra-hidrofurano em vácuo e a mistura resultante extraiu-se com cloreto de metileno (2 vezes com 25 mililitros). Os extractos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e contraiu-se para um óleo espesso. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia instantânea (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1,4/8,6) para dar 0,5 gramas (56%) sob a forma de um sólido verde pálido (cera): pf 123,5-125 °C; ¹H RMN (CDCl₃/TMS, 250 MHz) δ 8,96 (d, J=7,9, 1H), 8,19 8m, 1H), 7,45 8m, 1H), 7,12-6,68 8m, 5H), 5,59 8m, 1H), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 2,96 (m, 2H, CH₂); ¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 250 MHz) δ 171,6, 164,4, 157,6, 148,9, 148,2, 133,8, 132,8, 132,3, 121,3, 121,2, 118,1, 111,3, 111,2, 109,9, 55,8, 51,6, 49,7, 40,4; TLC (acetato de etilo/hexanos 2/8, UV) R_f = 0,26. Calc. Anal. para C₂₀H₂₃NO₆.

Teórico C, 64,33; H, 6,21; N, 3,75. Obtido C, 64,31; H, 6,25; N, 3,63.

Exemplo 7

Podem preparar-se da seguinte forma comprimidos, cada um contendo 50 miligramas de ingrediente activo:

Constituintes (para 1000 comprimidos)

Ingrediente activo	50,0 gramas
Lactose	50,7 gramas
Amido de trigo	7,5 gramas
Polietileno glicol 6000	5,0 gramas
Talco	5,0 gramas
Estearato de magnésio	1,8 gramas
Água desmineralizada	q.s.

Os ingredientes sólidos são primeiro forçados através de um peneiro com malha com largura de 0,6 mm. O ingrediente activo, a lactose, o talco, o estearato de magnésio e metade do amido são em seguida misturados. Ao outra metade do amido é suspensa em 40 mililitros de água e adiciona-se esta suspensão a uma solução fervente de polietileno glicol em 100 ml de água. Adiciona-se a pasta resultante às substâncias pulverulentas e põe-se a mistura sob a forma de um granulado, se necessário com a adição de água. Seca-se o granulado durante a noite a 35°C, força-se através de um peneiro com malha de largura 1,2 mm e comprime-se para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro que são côncavos de ambos os lados.



Exemplo 8

Podem preparar-se da seguinte forma comprimidos, cada um contendo 100 miligramas de ingrediente activo:

Constituintes (para 1000 comprimidos)

Ingrediente activo	100,0 gramas
Lactose	100,0 gramas
Amido de trigo	47,0 gramas
Estearato de magnésio	3,0 gramas

Todos os ingredientes sólidos são primeiro forçados através de um peneiro com malha de largura 0,6 mm. O ingrediente activo, a lactose, o estearato de magnésio e metade do amido são em seguida misturados. A outra metade do amido é suspensa em 40 mililitros de água e adiciona-se esta suspensão a 100 ml de água fervente. Adiciona-se a pasta resultante às substâncias pulverulentas e põe-se a mistura sob a forma de um granulado, se necessário com a adição de água. Seca-se o granulado durante a noite a 35°C, força-se através de um peneiro com malha de largura 1,2 mm e comprime-se para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro que são côncavos de ambos os lados.

Exemplo 9

Podem preparar-se da seguinte forma comprimidos para mascar, cada um contendo 75 miligramas de ingrediente activo:

Composição (para 1000 comprimidos)

Ingrediente activo	75,0 gramas
Manitol	230,0 gramas
Lactose	150,0 gramas
Talco	21,0 gramas
Glicina	12,5 gramas
Ácido esteárico	10,0 gramas
Sacarina	1,5 gramas
Solução de gelatina a 5%	q.s.

Todos os ingredientes sólidos são primeiro forçados através de um peneiro de malha com largura 0,25 mm. Misturam-se o manitol e a lactose , põe-se sob a forma de um granulado com adição de solução de gelatina, força-se através de peneiro com malha de 2 mm, seca-se a 50°C e força-se novamente através de um peneiro com malha de largura 1,7 mm. Misturam-se com cuidado o ingrediente activo, a glicina e a sacarina, adicionam-se o manitol, a lactose granulada, o ácido esteárico e o talco e são todos misturados uns com os outros e comprimidos para formar comprimidos com aproximadamente 10 mm de diâmetro que são côncavos de ambos os lados e têm uma fenda para partir no lado de cima.

Exemplo 10

Podem preparar-se da seguinte forma comprimidos, cada um contendo 10 miligramas de ingrediente activo:

Composição (para 1000 comprimidos)

Ingrediente activo	10,0 gramas
Lactose	328,5 gramas
Amido de milho	17,5 gramas
Polietileno glicol 6000	5,0 gramas
Talco	25,0 gramas
Estearato de magnésio	4,0 gramas
Água desmineralizada	q.s.

Os ingredientes sólidos são primeiro forçados através de um peneiro com malha com largura 0,6 mm. O ingrediente activo, a lactose, o talco, o estearato de magnésio e metade do amido são misturados intimamente. A outra metade do amido é suspensa em 65 mililitros de água e adiciona-se esta suspensão a uma solução fervente de polietileno glicol em 260 ml de água. Adiciona-se a pasta resultante às substâncias pulverulentas, mistura-se tudo e põe-se sob a forma de um granulado, se necessário com a adição de água. Seca-se o granulado durante a noite a 35°C, força-se através de um peneiro com malha de largura 1,2 mm e comprime-se para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diâmetro que são côncavos de ambos os lados e têm uma fenda para quebrar na parte de cima.

Exemplo 11

Podem preparar-se da seguinte forma cápsulas de gelatina com enchimento seco, contendo cada uma 100 miligramas de ingrediente activo:

Composição (para 1000 cápsulas)

Ingrediente activo	100,0 gramas
Celulose microcristalina	30,0 gramas
Sulfato de lauril sódio	2,0 gramas
Estearato de magnésio	8,0 gramas

Peneira-se o sulfato de lauril sódio para o ingrediente activo através de um peneiro de malha de largura 0,2 mm e os dois componentes são intimamente misturados durante 10 minutos. A celulose microcristalina é então adicionada através de um peneiro com largura de malha 0,9 mm e é tudo novamente intimamente misturado durante 10 minutos. Finalmente, adiciona-se o estearato de magnésio através de um peneiro com largura de 0,8 mm, e após mistura durante mais 3 minutos, introduz-se a mistura em porções de 140 miligramas em cápsulas de gelatina cheias em seco de tamanho 0 (alongado).

Exemplo 12

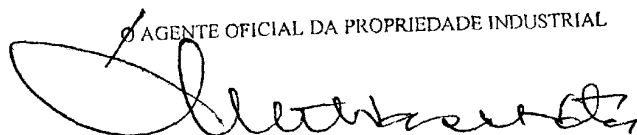
Pode preparar-se uma solução para injeção ou infusão a 0,2%, por exemplo, da seguinte forma:

Ingrediente activo	5,0 gramas
Cloreto de sódio	22,5 gramas
Tampão de fosfato pH 7,4	300,0 gramas
Água desmineralizada	para 2500,0 mililitros

Dissolve-se o ingrediente activo em 1000 mililitros de água e filtra-se através de um microfiltro. Adiciona-se a solução tampão e leva-se para 2500 mililitros com água. Para preparar formas de unidade de dosagem, introduzem-se porções de 1,0 ou 2,5 mililitros cada uma em ampolas de vidro (cada uma contendo respectivamente 2,0 ou 5,0 miligramas de ingrediente activo).

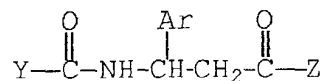
Lisboa, 29 de Outubro de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula:



em que Ar é fenilo substituído por um ou mais substituintes em que cada substituinte é seleccionado independentemente no grupo consistindo em nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoílo, acetoxi, carboxi, hidroxí, amino, alquilo com 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 10 átomos de carbono, e halogéneo,

Z é alcoxi com 1 a 10 átomos de carbono, benziloxi, amino, ou alquilamino com 1 a 10 átomos de carbono; e

Y é (i) fenilo, não substituído ou substituído por um ou mais substituintes cada um seleccionado, independentementeum do outro, no grupo consistindo em nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoílo, acetoxi, carboxi, hidroxí, amino, alquilo com 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 10 átomos de carbono, e halogéneo, ou (ii) naftilo com a excepção de amida propiónica de N-benzoíl-3-amino-3-(2,4-dimetoxifenilo) e dos compostos em que Y é fenilo e Z é etoxi e Ar é 2-hidroxí-5-metilfenilo ou 2-hidroxí-4-metilfenilo.

2. Composição da reivindicação 1 em que Ar é fenilo substituído por dois grupos metoxi.



3. Composição da reivindicação 2 em que Z é OCH₃.
4. Composição da reivindicação 2 em que Y é fenilo.
5. Composição da reivindicação 2 em que Y é naftilo.
6. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, para preparação de um produto farmacêutico para reduzir o nível de TNF α num mamífero.
7. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de produto farmacêutico para inibir a replicação de retrovírus activada por TNF α num mamífero.
8. Utilização do composto de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de um produto farmacêutico para inibir a replicação de retrovírus activada por TNF α num mamífero.
9. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade de um composto de acordo com a reivindicação 1 efectiva por dosagem única ou múltipla para inibir a TNF α .
10. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade de um composto de acordo com a reivindicação 2 efectiva por dosagem única ou múltipla para inibir a TNF α .
11. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 3-(N-benzoilamino)-3-(3,4-dimetoxifenil)propionamida, 3-(N-benzoilamino)-3-(3,4-dietoxifenil)propionamida, 3-(N-benzoilamino)-3-(3,4-dietilfenil)propionamida, 3-[N-(3-aminobenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propionamida, 3-[N-(3-me-

toxibenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propionamida, 3-[N-(4-metoxibenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propionamida, 3-(N-benzoilamino)-3-(3,4-dietoxifenil)propionato de metilo, 3-[N-(3-aminobenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propionato de metilo, 3-[N-(3-metoxibenzoil)amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propionato de metilo ou 3-[N-(4-metoxibenzoil)]amino]-3-(3,4-dietoxifenil)propionato de metilo.

Lisboa, 29 de Outubro de 2001

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

