



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

(11) PI 0207664-0 B1

(22) Data do Depósito: 25/02/2002

(45) Data de Concessão: 19/12/2017



(54) Título: ÔMEGA-AMINOALQUILAMIDAS DE ÁCIDOS (R)-2-ARIL-PROPIÔNICO COMO INIBIDORES DA QUIMIOTAXIA DE CÉLULAS POLIMORFONUCLEADAS E MONONUCLEADAS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA

(51) Int.Cl.: C07C 233/40; C07C 233/51; C07C 233/44; C07C 235/34; C07C 235/70; C07C 237/22; C07C 279/12; C07C 281/16; C07C 231/02; C07C 231/16; C07D 211/06; C07D 211/58; C07D 233/48; C07D 239/14; C07D 295/13; C07D 471/08; A61K 31/16; A61K 31/395; A61P 37/00

(30) Prioridade Unionista: 27/02/2001 IT MI2001 A 000395

(73) Titular(es): DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A

(72) Inventor(es): MARCELLO ALLEGRETTI; RICCARDO BERTINI; VALERIO BERDINI; CINZIA BIZZARRI; MARIA CANDIDA CESTA; VITO DI CIOCCIO; GIANFRANCO CASELLI; FRANCESCO COLOTTA; CARMELO CANDOLFI

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ÔMEGA-AMINOALQUILAMIDAS DE ÁCIDOS (R)-2-ARIL-PROPIÔNICO COMO INIBIDORES DA QUIMIOTAXIA DE CÉLULAS POLIMORFONUCLEADAS E MONONUCLEADAS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

A presente invenção se refere a ômega-aminoalquilamidas de ácidos (R) 2-aril-propionicos como inibidores da quimiotaxia de células polimorfonucleadas e mononucleadas. Em particular, a invenção se refere a inibidores da quimiotaxia induzida por C5a de leucócitos e monócitos polimorfonucleados, os quais são usados no tratamento de patologias incluindo psoríase, artrite reumatóide e dano causado por isquemia e reperfusão.

Introdução e Fundamentos da Invenção

Estudos com animais mostram que algumas pró-drogas de aminoalquiléster e amida de ibuprofeno racêmico e naproxeno, em particular algumas N-(3-dietilaminopropil)amidas, exibem atividades analgésica e anti-inflamatória significativamente melhores do que os compostos originais, mesmo embora se tenha descoberto que "*in vitro*" eles são pobres inibidores da síntese de prostaglandinas. Descobriu-se também que todas essas pró-drogas, exceto uma glicina amida, são significativamente menos irritantes para a mucosa gástrica do que seus ácidos livres precursores (Shanbhag, V.R. e outros, J. Pharm. Sci., 81, 149, 1992 e referências 8-19) citados no mesmo.

O picetoprofeno [(±)2-(3-benzoilfenil)-N-(4-metil-2-piridinil)próprionamida] e "Amtolmetin Guacil" (também denominado guaiacol éster de tolmetinglicinamida, Eufans) são outros exemplos de pró-drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (NSAI) em uso terapêutico atual. Atividade anti-inflamatória moderada, efeitos colaterais mínimos e boa tolerância gastrointestinal são reportados para uma série de N-[2-(1-piperidinil)propil]amidas de algumas drogas NSAI, tais como ibuprofenoracêmico, indometacina, ácido p-clorobenzóico, ácido acetilsalicílico, ácido diacetilgentísico e ácido adaman-tano-1-carboxílico (Nawladonshi, F. e Reewuski, Pol. J. Chem. 52, 1805, 1978). Outras amidas de ácidos 2-arilpropionicos racêmicos foram descritas por S. Biniecki e outros, [PL 114050 (31.01.1981)], H. Akguen e outros, [Ar-

zneim-Forsch., 46, 891, 1986] e por G.L. Levitt e outros, [Russ. J. Org. Chem., 34, 346, 1998].

Potências antiinflamatórias e analgésicas "*in vivo*", comparáveis e algumas vezes maiores do que aquelas dos ácidos livres precursores, junto com o número reduzido de lesões gástricas, foram reportadas para algumas N-3-[(1-piperidinil)propil]amidas de cetoprofeno racêmico e flurbiprofeno e para determinadas bases de Mannich obtidas reagindo-se suas amidas com formaldeído e aminas secundárias, tais como morfolina, piperidina, dicicloexilamina, dimetilamina, dietilamina, dibenzilamina e dibutilamina (N. Kawathekar e outros, Indian J. Pharm. Sci., 60, 346, 1998).

O Pedido de Patente Internacional WO 00/40088 reportou recentemente que a mera conversão de ácido 2-arylacético e/ou 2-arylpropionico em um derivado amida é suficiente para transformar um inibidor COX-1 seletivo em um inibidor COX-2 seletivo, o que explica a gastrolesividade reduzida das referidas amidas que durante muito tempo acreditou ser apenas pró-drogas NSA.

No passado, a inibição das enzimas ciclooxigenase era conhecida por ser própria do enantiômero S de ácidos 2-arylpropionicos apenas, juntamente com a porção CoA-tioéster R que sofre bioconversão "*in vivo*". Portanto, a baixa correlação entre inibição enzimática "*in vitro*" e efeitos analgésicos "*in vivo*" encontrada para determinados ácidos R,S 2-arylpropionicos (Brune, K. e outros, Experientia, 47, 257, 1991) induziu a presumir que mecanismos alternativos, tal como inibição da transcrição do fator de transcrição $\kappa\beta$ -nuclear (NF- κ B) e/ou Inibição da quimiotaxia de neutrófilos induzida pela interleucina 8 (IL-8), podem estar operando.

Os enantiômeros R de flurbiprofeno, cetoprofeno, naproxen, tiaprofeno e fenoprofeno são, na verdade, descritos no WO 00/40088 como inibidores da ativação do fator de transcrição NF- κ B e reivindicados para serem úteis no tratamento de doenças NF- κ B dependentes (asma, tumor, choque, doença de Crohn e colite ulcerativa, arteriosclerose, etc.). A IL-8 é um mediador importante de inflamação e foi mostrado que é um quimiotático/ativador celular potente para neutrófilos e basófilos polimorfonucleados

(PMNs) e linfócitos T. Fontes celulares de IL-8 incluem monócitos, PMNs, células endoteliais, células epiteliais e queratinócitos quando estimulados por fatores tais como lipopolissacarídeos, IL-1 e TNF- α . Por outro lado, descobriu-se que o fragmento complementar C5a, além de ser um mediador
5 direto da inflamação, induz à síntese de IL-8 e um nível elevado de liberação de IL-8 pelos monócitos. A quantidade de IL-8 recuperada de monócitos C5a ativados em células mononucleares do sangue periférico é até 1.000 vezes maior do que aquela liberada de números comparáveis de PMNs sob condições similares. Portanto, a IL-8 liberada de monócitos C5a ativados pode
10 exercer um papel significativo na expansão e prolongamento de infiltração e ativação celular nos locais de infecção, inflamação ou dano tecidual (Ember, J.A. e outros, Am. J. Pathol., 144, 393, 1994).

Em resposta a eventos imunológicos e infecciosos, a ativação do sistema complementar media a amplificação de resposta inflamatória via
15 ação direta na membrana e via liberação de uma série de fragmentos de peptídeos, geralmente conhecidos como anafilatoxinas, gerados pela clivagem enzimática de frações complementares C3, C4 e C5. Esses peptídeos incluem C3a, C4a, ambos constituídos de 77 aminoácidos; por sua vez, a convertase C5 cliva a fração complementar C5 a fim de proporcionar a glicoproteína C5 de 74 aminoácidos. As anafilatoxinas contribuem para a disse-
20 minação do processo inflamatório através de interação com componentes celulares individuais; suas propriedades em comum são a liberação celular de aminas vasoativas e enzimas lisossômicas, contração do músculo liso e aumento da permeabilidade vascular. Além disso, a C5a causa quimiotaxia e
25 agregação de neutrófilos, estimula a liberação de leucotrienos e espécies de oxigênio oxidado, induz à transcrição de IL-1 em macrófagos e à produção de anticorpos.

O fragmento peptídico C5a do complemento foi definido como o mediador pró-inflamatório "completo". Ao contrário, outros mediadores infla-
30 matórios tais como citocinas selecionadas (IL-8, MCP-1 e RANTES, por exemplo), são altamente seletivos no que refere-se a células auto-atraídas, ao passo que a histamina e bradiquinina são apenas agentes quimiotáticos

fracos. Evidências convincentes sustentam o envolvimento da C5a, "*in vivo*", em várias condições patológicas, incluindo isquemia/reperfusão, dermatite auto-imune, glomérulo-nefrite idiopática da membrana-proliferativa, hiper-responsividade das vias aéreas e doenças inflamatórias crônicas, ARDS e COPD, mal de Alzheimer, artrite reumatóide juvenil (N.P. Gerard, Ann. Rev. Immunol., 12, 755, 1994). Em vista do potencial neuroinflamatório de C5a/C5a-desArg gerada pela produção complementar local e pela ativação amilóide junto com quimiotaxia por astrócito e microglia e ativação diretamente induzida pela C5a, inibidores complementares têm sido propostos para o tratamento de doenças neurológicas, tal como mal de Alzheimer (McGeer & McGeer, P.L., Drugs, 55, 738, 1998).

Portanto, o controle da síntese local de frações complementares é considerado de elevado potencial terapêutico no tratamento de choque e na prevenção de rejeição (rejeição hiperaguda a enxerto e falha em órgãos múltiplos) (Issekutz, A.C. e outros, Int. J. Immunopharmacol. 12, 1, 1990; Inagi, R. e outros, Immunol. Lett., 27, 49, 1991). Mais recentemente, a inibição de frações complementares foi reportada como estando envolvida na prevenção de danos a rins transplantados e nativos, levando-se em conta o envolvimento de complementos na patogênese de danos renais glomerulares agudos e intersticiais crônicos. (Sheerin, N.S. & Sacks, S.H., Curr. Opinion Nephrol. Hypert., 7, 395, 1998).

Engenharia genética e estudos de biologia molecular levaram à clonagem de receptores complementares (CRs) e à produção de agonistas e antagonistas de CRs. O receptor solúvel recombinante CR1 (sCR1), que bloqueia enzimas que ativam C3 e C5, foi identificado como um agente potencial para a supressão da ativação de C em isquemia/dano por reperfusão (Weisman, H.F. e outros, Science, 239, 146, 1990; Pemberton, M. e outros, J. Immunol., 150, 5104, 1993). O peptídeo cíclico F-[OPdChWR], é reportado por antagonizar a ligação de C5a a seu receptor CD38 em PMNs e inibir a quimiotaxia e a produção de citocinas C5a-dependentes pelos macrófagos e a neutropenia em ratos induzida por C5a e estímulo por LPS (Short, A. e outros, Br. J. Pharmacol., 126, 551, 1999; Haynes, D.R. e outros, Biochem.

Pharmacol., 60, 729, 2000). O antagonista de C5aR CGS 27913 e seu díme-
ro CGS 32359 são reportados por inibir, "*in vitro*", a ligação de C5a às mem-
branas dos neutrófilos, a mobilização intracelular de Ca^{2+} , liberação de liso-
zima, quimiotaxia de neutrófilos e edema dérmico em coelhos (Pellas, T.C. e
5 outros, J. Immunol., 160, 5616, 1998).

Finalmente, seleção de bibliotecas de fagos com a técnica de
"visualização de fagos" levou ao isolamento de um antagonista C5aR espe-
cífico capaz de reduzir respostas inflamatórias em doenças mediadas por
imunocomplexos e em isquemia e danos por reperfusão (Heller, T. e outros,
10 J. Immunol., 163, 985, 1999). Apesar de seu potencial terapêutico, ape-
nas dois dos antagonistas de C5a discutidos acima têm demonstrado ativi-
dade "*in vivo*"; além disso, seu uso é terapeuticamente limitado por sua natu-
reza peptídica. (Pellas, T.C., Wennogle, P., Curr. Pharm. Des., 10, 737,
1999).

15 Acúmulo característico de neutrófilos pode ser observado em al-
gumas condições patológicas, por exemplo, nas áreas terapeuticamente re-
calcitrantes e altamente inflamadas de lesões psoriáticas. Os neutrófilos são
quimiotaticamente atraídos e ativados por uma ação sinérgica das quimio-
quinas, IL-8 e Gro- α , liberadas pelos queratinócitos estimulados e da fração
20 C5a/C5a-desArg produzida através de ativação da via complementar alter-
nativa (T. Terui e outros, Exp. Dermatol., 9, 1, 2000). Em muitas circunstân-
cias, portanto, é altamente desejável combinar inibição da quimiotaxia indu-
zida por C5a e inibição da quimiotaxia induzida por IL-8 em um único agente.

Antagonistas não-peptídicos de frações complementares tam-
25 bém têm sido preparados, por exemplo, 4,6-diamino-quinolinas substituídas.
Em particular, verificou-se que N,N"-bis-(4-amino-2-metil-6-quinolil)]uréia e
[6-N-2-clorocianamido]-4,6-diamino-2-metilquinolina] são antagonistas de
C5R seletivos, seu IC_{50} oscilando entre 3,3 e 12 $\mu\text{g/mL}$ (Lanza, T.J. e outros,
J. Med. Chem., 35, 252, 1992).

30 Alguns inibidores de serina-protease [mesilato nafamostatato (FUT
175) e determinados análogos] foram recentemente reportados como sendo
inibidores da ativação de complementos e produção de C3a/C5a (Ueda, N. e

outros, *Inflammation Res.*, 49, 42, 2000).

A patente US 6.069.172 reporta o uso de formulações farmacêuticas de sais de amônio de R(-) cetoprofeno para a inibição da quimiotaxia de neutrófilos induzida por IL-8.

5 O WO 00/24710 descreve N-acilsulfonamidas de ácidos R(-) 2-arilpropiónicos como inibidores da quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleados IL-8 dependente.

Dois pedidos de patente recentes [WO 01/58852 e WO 01/79189] descrevem determinadas R-2-aril-propionamidas e R-2-(aminofenil)propionamidas úteis para a prevenção da ativação de leucócitos induzida por IL-8.

Observou-se recentemente que a mera redução formal do anel heteroaromático de determinadas R-2-aril-N-(piridinil)propionamidas causa perda acentuada de potência (ordem logarítmica de 1 ou 2) na capacidade de inibir a quimiotaxia de neutrófilos em PMN induzida por IL-8. Inesperadamente, descobriu-se que as R-2-aril-N-(piperidinil)propionamidas relaciona-

15 das são inibidores potentes da quimiotaxia de leucócitos e monócitos em PMN humanos induzida pela fração C5a do complemento.

Essas descobertas inesperadas originaram uma nova família de ômega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-aril-propiónicos os quais são capazes de inibir a atividade quimiotática induzida por C5a e outras proteínas quimiotáticas cuja atividade biológica está associada à ativação de um receptor com domínio de 7 elementos (7-TD) homólogo ao receptor de C5a (por exemplo, o receptor C3a e o receptor CXCR2; Neote, K. e outros, *Cell*, 72, 415, 1993; Tornetta, M.A., *J. Immunol.*, 158, 5277, 1997).

25 **Breve Descrição da Invenção**

É o objetivo da presente invenção uma nova classe de ômega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-aril-propiónicos e composições farmacêuticas contendo os mesmos. A posição "ômega" na cadeia alquila refere-se ao átomo de carbono mais próximo, começando a partir do átomo de N do grupo amida ao qual a referida alquila está ligada. Tais amidas são úteis na inibição da ativação quimiotática induzida por C5a e por outras proteínas quimiotáticas cuja atividade biológica está associada com a ativação de recep-

30

tores com domínios 7-transmembrana (7-TD) homólogos ao receptor de C5a. Em particular, tais amidas são úteis na inibição da ativação quimiotática de leucócitos polimorfonucleados, monócitos e linfócitos T induzida pela fração C5a do complemento e no tratamento de patologias relacionadas à referida ativação.

Descrição Detalhada da Invenção

Os parágrafos a seguir proporcionam definições de importantes porções químicas que compõem os compostos de acordo com a invenção e se destinam a aplicar uniformidade no decorrer do relatório e das reivindicações, a menos que uma definição expressamente apresentada proporcione uma definição mais ampla.

O termo "alquila" refere-se a grupos alquila monovalentes tendo, de preferência, 1 a 6 átomos de carbono. Esses termos são exemplificados por grupos tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila e semelhantes.

"Arla" refere-se a um grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono tendo um anel simples (por exemplo, fenila) ou anéis múltiplos condensados (por exemplo, naftila). Arilas preferidas incluem fenila, bifenila, naftila, fenantrenila e semelhantes.

"Alquenila" refere-se a grupos alquenila tendo, de preferência, de 2 a 5 átomos de carbono e tendo um ou mais locais de insaturação alquenila. Grupos alquenila preferidos incluem etenila ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-2-propenila (alila, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) e semelhantes.

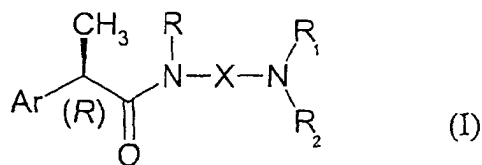
"Alquileno", "Alquenileno", "Alquinileno" referem-se a grupos dissubstituídos em ambas as extremidades. Grupos preferidos incluem metileno, etileno, propileno e semelhantes.

"Substituído ou não-substituído": a menos que de outro modo limitado pela definição do substituinte individual, os grupos apresentados acima, tais como grupos "alquila", "alquenila", "arila", etc. podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 5 substituintes selecionados do grupo consistindo em "C₁-C₆ alquila", "C₁-C₆-alquil arila", "C₁-C₆-alquil heteroarila", "C₂-C₆-alquenila", grupos amino primário, secundário ou terciário ou porções

amônio quaternário, "acila", "acilóxi", "acilamino", "aminocarbonila", "alcoxi-carbonila", "arila", "heteroarila", carboxila, ciano, halogênio, hidróxi, mercapto, nitro, sulfóxi, sulfonila, alcóxi, tioalcóxi, trialometila e semelhantes. Dentro da estrutura da presente invenção, a referida "substituição" se destina também a compreender situações onde substituintes adjacentes suportam fechamento de anel, em particular quando substituintes funcionais próximos estão envolvidos, assim, formando, por exemplo, lactamas, lactonas, anidridos cíclicos ou cicloalcanos, mas também acetais, tioacetais, aminais formados através de fechamento de anel, por exemplo, em um esforço para se obter um grupo protetor.

"Sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais ou complexos dos compostos abaixo identificados da fórmula I que retêm a atividade biológica desejada. Exemplos de tais sais incluem, mas não estão limitados a, sais de adição ácidos formados com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico e semelhantes) e sais formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido tânico, ácido pamóico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácido naftaleno sulfônico, ácido naftaleno dissulfônico e ácido poligalacturônico. Exemplos de sais também incluem sais adição de ácidos formados com bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio e com bases orgânicas tais como trometamina, L-lisina, L-arginina e semelhantes.

A presente invenção proporciona compostos de (R)-2-aril-propionamida da fórmula (I):



em que

Ar representa um grupo arila substituído ou não-substituído;

R representa hidrogênio, C₁-C₄ alquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila, opcionalmente substituídos por um grupo CO₂R₃, em que R₃ repre-

senta hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila linear ou ramificado ou um grupo C₂-C₆ alquenila linear ou ramificado;

X representa:

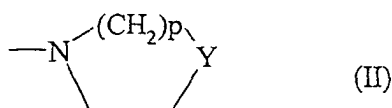
5 C₁-C₆ alquilenos linear ou ramificado, C₄-C₆ alquilenos, C₄-C₆ alquinileno, opcionalmente substituídos por um grupo CO₂R₃ ou por um grupo CONHR₄, em que R₄ representa hidrogênio, C₂-C₆ alquila linear ou ramificada ou um grupo OR₃, R₃ sendo definido conforme acima;

10 um grupo (CH₂)_m-B-(CH₂)_n, opcionalmente substituído por um grupo CO₂R₃ ou CONHR₄, conforme definido acima, em que B é um átomo de oxigênio ou enxofre, m é zero ou um número inteiro de 2 a 3 e n é um número inteiro de 2 a 3; ou B é um grupo CO, SO ou CONH, m é um número inteiro de 1 a 3 e n é um número inteiro de 2 a 3;

15 ou X junto com o átomo de nitrogênio do grupo ômega-amino ao qual ele está ligado e com o grupo R₁ forma um nitrogênio não-aromático contendo um anel heterocíclico, monocíclico ou policíclico de 3-7 elementos em que o átomo de nitrogênio tem um substituinte R_c, onde R_c representa hidrogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ hidroxialquila, C₁-C₄ acila, fenila substituída ou não-substituída, difenilmetila;

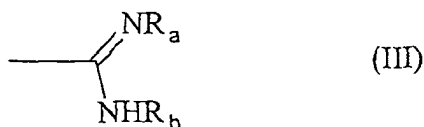
20 R₁ e R₂ são, independentemente, hidrogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, opcionalmente interrompida por um átomo de O ou S, um grupo C₃-C₇ cicloalquila, C₃-C₆ alquenila, C₃-C₆ alquinila, aril-C₁-C₃ alquila, hidróxi-C₂-C₃ alquila;

25 ou R₁ e R₂ junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados formam um nitrogênio contendo um anel heterocíclico de 3-7 elementos da fórmula (II):



em que Y representa uma ligação simples, CH₂, O, S ou um grupo N-R_c, conforme definido acima, e p representa um número inteiro de 0 a 3;

30 ou R₁, sendo conforme definido acima, R₂ representa um grupo da fórmula (III):



em que R_a é hidrogênio e R_b é hidrogênio, hidróxi, C_1 - C_4 alquila ou um grupo NR_dR_e , em que R_d e R_e são, cada um independentemente, hidrogênio, C_1 - C_4 alquila ou fenila;

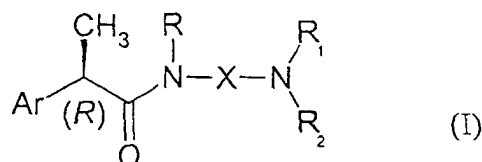
ou R_a e R_b , junto com os átomos de nitrogênio ao qual eles são
5 ligados, formam um anel heterocíclico de 5-7 elementos, monocíclico ou fundido com um anel de benzeno, piridina ou pirimidina;

contanto que quando Ar é um resíduo de 4-difenila e X é um resíduo de etileno ou propileno, R_1 e R_2 não sejam etila;

contanto ainda que, quando Ar é um resíduo de 4-(2-flúor) dife-
10 nila e X é butileno substituído por um grupo CO_2H , R_a e R_b não sejam hidrogênio;

e contanto ainda que, quando Ar é fenila e X é butileno, R_1 e R_2 juntos não sejam uma N-(2-metóxi fenil)piperazina.

Além disso, a presente invenção ainda proporcionar compostos
15 de (R)-2-aryl-propionamida da fórmula (I):



em que:

Ar representa um grupo arila substituído ou não-substituído;

R representa hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, C_2 - C_4 alquenila, C_2 - C_4 alquinila, opcionalmente substituídos por um grupo CO_2R_3 , em que R_3 repre-
20 senta hidrogênio ou um grupo C_1 - C_6 alquila linear ou ramificado ou um grupo C_2 - C_6 alquenila linear ou ramificado;

X representa:

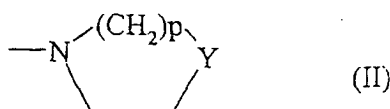
C_1 - C_6 alquileno linear ou ramificado, C_4 - C_6 alquenileno, C_4 - C_6 alquinileno, opcionalmente substituídos por um grupo CO_2R_3 ou por um gru-
25 po CONHR_4 , em que R_4 representa hidrogênio, C_2 - C_6 alquila linear ou ramificado ou um grupo OR_3 , R_3 sendo definido conforme acima;

um grupo $(\text{CH}_2)_m\text{-B-(CH}_2)_n$, opcionalmente substituído por um grupo CO_2R_3 ou CONHR_4 , conforme definido acima, em B é um átomo de oxigênio ou enxofre, m é zero ou um número inteiro de 2 a 3 e n é um número inteiro de 2 a 3; ou B é um grupo CO, SO ou CONH, m é um número inteiro de 1 a 3 e n é um número inteiro de 2 a 3;

ou X junto com o átomo de nitrogênio do grupo ômega-amino ao qual ele está ligado e com o grupo R_1 forma um nitrogênio não aromático contendo um anel heterocíclico de 3-7 elementos, monocíclico ou policíclico em que o átomo de nitrogênio tem um substituinte R_c , onde R_c representa hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ hidróxialquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ acila, fenila substituída ou não-substituída, difenilmetila;

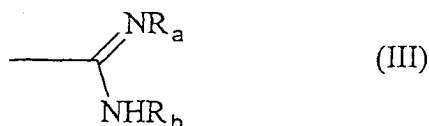
R_1 e R_2 são, independentemente, hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila linear ou ramificada, opcionalmente interrompida por um átomo de O ou S, um grupo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquinila, aril- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, hidróxi- $\text{C}_2\text{-C}_3$ alquila;

ou R_1 e R_2 junto com o átomo de N ao qual eles são ligados forma um nitrogênio contendo um anel heterocíclico de 3-7 elementos da fórmula (II):



em que Y representa uma ligação simples, CH_2 , O, S ou um grupo N-R_c , conforme definido acima, e p representa um número inteiro de 0 a 3;

ou R_1 , sendo conforme definido acima, R_2 representa um grupo da fórmula (III):



em que R_a é hidrogênio e R_b é hidrogênio, hidróxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila ou um grupo NR_dR_e , em que R_d e R_e são, cada um independentemente, hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila ou fenila;

ou R_a e R_b , junto com os átomos de nitrogênio ao qual eles estão

ligados, formam um anel heterocíclico de 5-7 elementos, monocíclico ou fundido com um anel benzeno, piridina ou pirimidina;

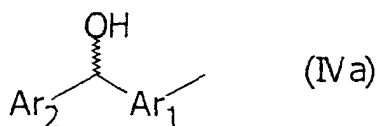
para uso como inibidores da quimiotaxia induzida por C5a de leucócitos e monócitos polimorfonucleados.

- 5 Sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) também estão dentro do escopo da presente invenção.

Exemplos de grupos arila compreendem, de preferência:

- a) um grupo arila mono- ou polissubstituído Ar_a ou os anéis heterocíclicos mais comuns encontrados em ácidos 2-aryl-propionicos em uso terapêutico atual: alminoprofeno, benoxaprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxen, piroprofeno e seus derivados de deidro e dihidro, pranoprofeno, surprofeno, ácido tiaprofênico, zaltoprofeno;

- b) um grupo aril-hidroximetil-arila da fórmula (IVa) derivado da redução da carbonil fenona de ácidos 2-aryl-propionicos: cetoprofeno, surprofeno, ácido tiaprofênico, ambos como um único diastereoisômero (S'R) e/ou (R'R) e como uma mistura diastereoisomérica:



- em que, quando Ar_2 é fenila, Ar_1 é selecionado do grupo consistindo em fenila e tien-2-ila e, quando Ar_1 é fenila; Ar_2 é selecionado do grupo consistindo em fenila, 4-tienila, piridila;

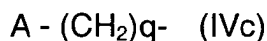
- d) uma arila da fórmula (IVb):



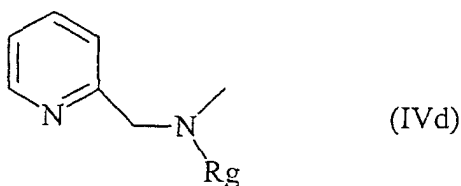
em que:

- Ar_b é uma fenila mono- e polissubstituída por hidróxi opcionalmente substituído, mercapto, C_1 - C_3 alcóxi, C_1 - C_3 alquiltio, cloro, flúor, trifluorometila, nitro, amino, C_1 - C_7 acilamino opcionalmente substituído; e $\emptyset$ é hidrogênio; uma C_1 - C_5 alquila linear ou ramificada, um resíduo de C_2 - C_5 alquenila ou C_2 - C_5 alquinila por C_1 - C_3 -alcóxicarbonila, fenila substituída ou não-substituída, 2-, 3- ou 4-piridila, quinolin-2-ila; um grupo C_3 - C_6 cicloalqui-

la; 2-furila; 3-tetrahidrofurila; 2-tiofenila; 2-tetrahidrotiofenila ou um resíduo da fórmula (IVc):



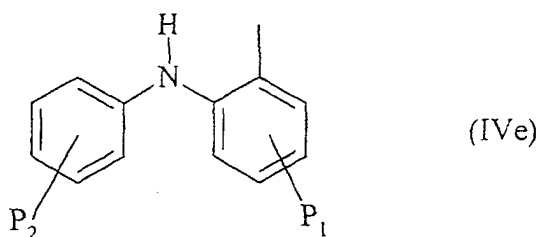
em que A é um grupo C₁-C₅ dialquilamino, um grupo C₁-C₈-
 5 (alcanoil, cicloalcanoil, arilalcanoil)-C₁-C₅ alquilamino, por exemplo, dimetilamino, dietilamino, metil-N-etil-amino, acetil-N-metil-amino, pivaloil-N-etil-amino; um anel monocíclico de 5-7 elementos contendo nitrogênio opcionalmente contendo uma ou duas ligações duplas e opcionalmente um heteroátomo adicional separado do átomo de N por pelo menos 2 átomos de
 10 carbono de modo a formar, por exemplo, um grupo 1-pirrolidino, 2,5-dihidropirrol-1-ila, 1-pirrola, 1-piperidino, 1-piperazino-4-não-substituído ou 4-substituído (metila, etila, 2-hidroxietila, benzila, benzidril ou fenila), 4-morfolino, 3,5-dimetil-morfolino, 4-tiomorfolino; ou, alternativamente, um resíduo da fórmula (IVd):



15 em que R_g é hidrogênio, C₁-C₃ alquila ou o resíduo de um ácido C₁-C₃ alcanóico;

q é zero ou o número inteiro 1;

d) uma 2-(fenilamino)-fenila da fórmula (IVe):



em que P₁ e P₂ indicam que os dois grupos fenila podem ser
 20 substituídos independentemente por um ou mais grupos C₁-C₄ alquila, grupos C₁-C₃ alcóxi, cloro, flúor e/ou trifluorometila.

Compostos preferidos da invenção são compostos em que:

R é hidrogênio;

X é:

um alquileno linear opcionalmente substituído em C₁ por um grupo -CO₂R₃ conforme definido acima;

um alquileno linear opcionalmente substituído em C₁ por um grupo -CONHR₄ em que R₄ é OH;

2-butenileno, cis-2-butenileno, trans-2-butenileno;

3-oxa-pentileno, 3-tio-pentileno, 3-oxa-hexileno, 3-tio-hexileno;

(CH₂)_m-CO-NH-(CH₂)_n-, em que m e n são, cada um, independentemente um número inteiro de 2 a 3;

(CHR')-CONH-(CH₂)_n-, em que n é um número inteiro de 2 a 3 e R' é metila, na configuração absoluta R ou S;

ou X, junto com o átomo de N do grupo ômega-amino, forma um anel cicloalifático contendo nitrogênio, de preferência 1-metil-piperidin-4-ila ou 1,5-tropan-3-ila.

Compostos preferidos também são aqueles em que NR₁R₂ representa um grupo NH₂, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, 1-piperidinila, 4-morfolila, 4-tiomorfolila ou R₁ e R₂ juntos formam um resíduo de guanidina, aminoguanidina, hidroxiguanidina, 2-amino-3,4,5,6-tetrahidropirimidila, 2-amino-3,5-dihidro-imidazolila.

Exemplos de grupos arila particularmente preferidos compreendem:

4-isobutilfenila, 4-cicloexilmetilfenila, 4-(2-metil)alil-fenila, 3-fenoxifenila, 3-benzoil-fenila, 3-acetil-fenila, os diastereoisômeros simples (R) (S) e a mistura diastereoisomérica (R,S) de 3-C₆H₅-CH(OH)-fenila, 3-CH₃-CH(OH)-fenila, 5-C₆H₅-CH(OH)-tienila, 4-tienil-CH(OH)-fenila, 3-(pirid-3-il)-CH(OH)-fenila, 5-benzoil-tien-2-ila, 4-tienoil-fenila, 3-nicotinoil-fenila, 2-flúor-4-fenila, 6-metóxi-2-naftila, 5-benzoil-2-acetóxi-fenila e 5-benzoil-2-hidróxi-fenila.

Grupos arila particularmente preferidos da fórmula (IVb) são grupos fenila 3-substituídos por: isoprop-1-en-1-ila, isopropila, pent-2-en-3-ila; pent-3-ila; 1-feniletilen-1-ila; α-metilbenzila.

Arilas particularmente preferidas da fórmula (IVc) são 4-(pirroli-

din-1-il)-metil-fenila, 3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)-metil-fenila, 3-cloro-4-(2,5-dihidro-1-H-pirrol-1-il)-metil-fenila, 3-cloro-4-(tiomorfolin-4-il)fenila; 3-cloro-4-(piperidin-1-il)-fenila, 4-((N-etil-N-quinolin-2-il-metilamino)-metil)fenila, 3-cloro-4-(morfolin-4-il)-fenila.

5 Arilas particularmente preferidas da fórmula (IVe) são 2-(2,6-dicloro-fenil-amino)-fenila; 2-(2,6-dicloro-fenil-amino)-5-cloro-fenila; 2-(2,6-dicloro-3-metil-fenil-amino)-fenila; 2-(3-trifluorometil-fenil-amino)-fenila.

Compostos particularmente preferidos da invenção são:

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida;
 10 cloridrato de (R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(4-dimetilaminobutil)própi-onamida;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(3-N-morfolinilpropil)propionamida;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(2-dimetilaminoetil)propionamida;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil-propionil]-N-(2-(4-metil-piperazin-1-
 15 il)etil)propionamida;

(R)-N-(exo-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2-[(4-isobutil(fenil)-propionamida;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(3-N-tiomorfolinilpropil)propionamida;

cloridrato de (R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[4-(N'-metil)piperidinil]pro-
 20 pionamida;

(R),(S')-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(1-carbóxi-2-dimetilaminoetil)propi-onamida;

(R),(S')-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(1-carbóxi-4-piperidin-1-il)butil]pro-pionamida;

25 (R),(S')-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(1-carbóxi-4-aminobutil)propionamida;

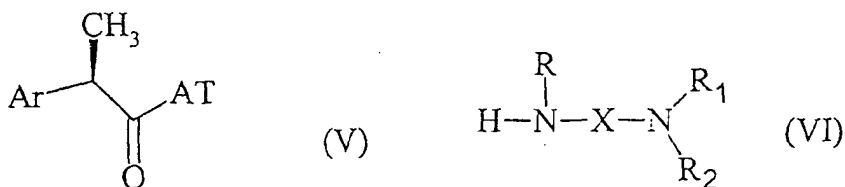
cloridrato de (R)-2-(4-isobutil)fenil-N-[2-(dimetilaminoetil)amino-carbonilmetil]propionamida;

2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil-N-(3-dimetilaminopropil)propi-
 30 onamida;

(R),(R',S')-3-[3-(α -metil)benzil]fenil-N-(3-dimetilaminopropil)pro-pionamida;

- (R)-2-[(3-isopropil)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida;
 (R)-2-[3-(pent-3-il)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida;
 (R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(3-guanidilpropil)propionamida;
 (R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(3-hidróxi-guanidil)propil]propionamida;
 5 (R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(3-amino-guanidil)propil]propionamida;
 (R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[3-(2-amino-2-imidazolina)propil]propionamida;
 (R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[N-metil-N-(2-hidroxi-etil)aminoetóxi]
 propionamida;
 10 (R),(S')-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[1-carbóxi-5-aminopentil]própio-
 namida.

A preparação dos compostos da fórmula (I) foi realizada usando-se métodos conhecidos tal como a reação de uma forma ativada de um ácido R-2-arilpropiónico da fórmula (V) com uma amina da fórmula (VI) em condições de não racemização, de preferência na presença de um excesso molar de uma base:



em que:

AT é o resíduo de ativação do grupo carbóxi. Exemplos de formas ativadas de ácidos 2-arilpropiónicos da fórmula (V, AT = OH) são cloretos (AT = Cl), imidazolídeos (AT = 1-imidazol), fenol ésteres tais como p-nitrofenol (AT = p-NO₂-C₆H₄O-) ou formas ativadas obtidas através de reação na presença de 1-hidroxibenzotriazol (HOBZ) ou de uma carbodiimida, por exemplo, dicitloexilcarbodiimida.

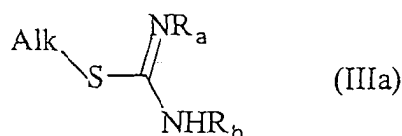
Ar, R, X, R₁ e R₂ são conforme definidos acima, opcionalmente protegidos, onde necessário.

A reação da forma ativada de um ácido 2-aril-propiónico da fórmula (V) com uma amina protegida da fórmula (VI), é usualmente realizada em temperatura ambiente, usando-se solventes próticos ou apróticos con-

vencionais e/ou suas misturas, de preferência solventes anídricos, por exemplo, ésteres tais como acetato de metila, acetato de etila, formato de etila, nitrilas, tal como acetonitrila, éteres lineares ou cíclicos tais como etil éter, sulfolano, dioxano, tetrahidrofurano, amidas tais como dimetilformamida, formamida, solventes halogenados, tal como diclorometano, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, clorobenzeno ou hidrocarbonetos heteroaromáticos tais como piridina e picolina. As reações podem ser realizadas na presença de uma base; bases inorgânicas preferidas são carbonatos e bicarbonatos alcalinos e alcalino-terrosos, tais como, por exemplo, carbonato de potássio finamente triturado, bicarbonato de potássio e carbonato de magnésio e/ou cálcio.

As amidas protegidas obtidas podem ser convertidas em amidas da fórmula (I) através de clivagem dos grupos protetores e quaisquer grupos éster que poderiam estar presentes. Um éster particularmente preferido desse tipo é o alil éster, o qual é removível em condições altamente seletivas, por exemplo, através da transferência do grupo alila para uma molécula de morfolina a qual, na presença de um catalisador de Pd(0), atua como o transferidor de H e como o receptor de nucleófilo de acordo com o procedimento descrito em J. Org. Chem., 54, 751, 1989.

Amidas da fórmula (I) em que R₂ é um grupo da fórmula (III) podem ser preparadas através de reação de aminas primárias e secundárias da fórmula (I) com um isotioureído ou os sais de isotio-urânio correspondentes da fórmula (IIIa):

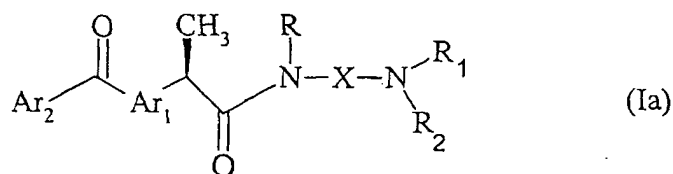


em que Alk é uma C₁-C₃ alquila e R_a e R_b são conforme definidos acima.

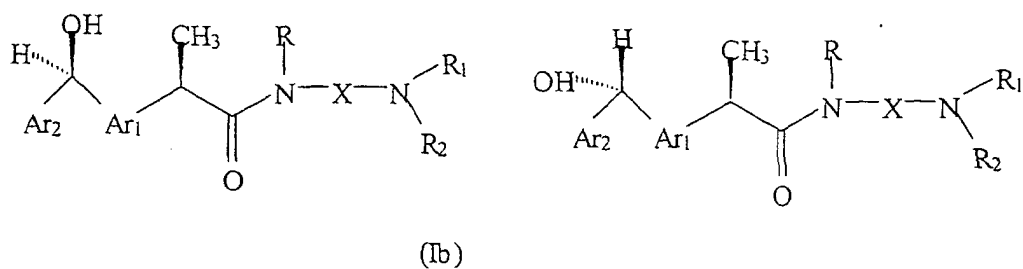
A preparação de hidróxi-isotiouréias da fórmula (IIIa), em que R_a é OH e R_b é H, é descrita em Bernd Clement, Arc. Pharm. (Wheineim) 319, 968 (1986); outros compostos da fórmula IIIa são compostos conhecidos ou podem ser preparados através de métodos convencionais para alquilação em meio básico das tiouréias lineares e/ou cíclicas correspondentes e de

tiossemicarbazidas. Os compostos da fórmula IIIa são isolados como sais de isotio-urônio e podem ser reagidos com as aminas da fórmula Ie de acordo com o método descrito por Bodansky, M. e outros, J. Am. Chem. Soc., 86, 4452, 1964. Alternativamente, um excesso de solvente, tal como acetato de etila (AcOEt), é adicionado a uma solução ou suspensão aquosa do sal de isotio-urônio da fórmula IIIa e, sob agitação vigorosa, o sal é neutralizado através da adição da solução da base equivalente (NaOH, N, carbonato de potássio, N), a fim de proporcionar o isotioureído correspondente.

Amidas da fórmula (Ia):



em que Ar₁, Ar₂, X, R, R₁ e R₂ têm os significados descritos acima, podem suportar redução do grupo carbonil fenona a fim de proporcionar um par diastereoisomérico de R',S' álcoois opcionalmente separados para cristalização fracionada e/ou cromatografia preparativa a fim de proporcionar os diastereoisômeros individuais da fórmula (Ib):



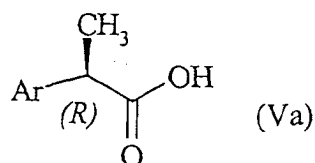
Foi adotada a convenção de indicação da configuração absoluta S' ao diastereoisômero mais polar.

Compostos da fórmula (I) podem ser convertidos em sais farmacologicamente aceitáveis através de salificação dos grupos básicos ou ácidos os quais estão presentes em sua estrutura usando-se, respectivamente, ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de sais com bases farmacologicamente aceitáveis são aqueles com metais alcalinos ou alcalino-terrosos, de preferência lítio, sódio e magnésio, ou com bases orgânicas, tais como trometamina, D-glucosamina, lisina, arginina.

Os compostos da fórmula (I) são geralmente isolados na forma de seus sais de adição com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos desses ácidos são: clorídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiônico, maléico e succínico e

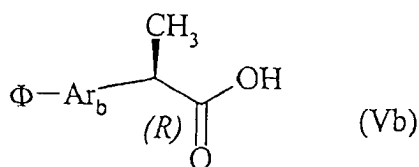
5 ácidos malônico e metanossulfônico, D e L-tartárico.

Os enantiômeros R dos ácidos 2-arylpropiônicos da fórmula (Va):



em que Ar é conforme definido acima, são inibidores fracos das ciclooxigenases e são usualmente compostos conhecidos.

10 Os ácidos da fórmula (Vb):



em que Φ e Ar_b são conforme definidos acima, são obtidos através de alquilação com estananos de um ácido 2-fenil-propiônico polissubstituído, trazendo, em orto ou meta ou para, um grupo perfluorobutanosulfonato, conforme descrito aqui abaixo.

15 Os compostos da fórmula (Vb) são descritos no pedido de patente Internacional WO 01/58852. Em particular, ácidos 2-[3'-(3-isopropil)fenil]-propiônico, 2-[3'-(α -metil)benzil]fenil]-propiônico e 2-[3'-(3-isopentil)fenil]-propiônico, estão dentre os precursores preferidos das amidas da fórmula (I).

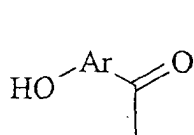
20 Cada ácido 2-arylpropiônico pode ser preparado através de síntese total ou estereoespecífica ou através de conversão da mistura racêmica em um dos enantiômeros individuais após conversão em 2-aryl-2-propilcetenos, conforme descrito por Larse, R.D. e outros, J. Am. Chem. Soc., 111, 7650, 1989 e por Myers, A.G. ibidem, 119, 6496, 1997. A síntese estereosseletiva de ácidos 2-arylpropiônicos é usualmente dirigida aos enantiô-

25 meros S, mas pode ser facilmente modificada de forma a se obter enantiô-

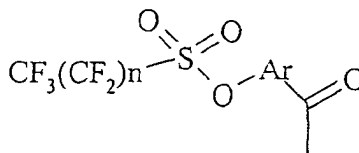
meros R via uma escolha conveniente do agente auxiliar quiral. O uso de arilalquilcetonas como reagentes na síntese de ácidos α -arilalcanóicos é descrito, por exemplo, em B.M. Trost e J.H. Rigby, J. Org. Chem., 14, 2926, 1978; a arilação de ácidos de Meldrum é descrita em J.T. Piney e R.A. Rowe, Tetrah. Lett., 21, 965, 1980; o uso de ácido tartárico como agente auxiliar quiral em G. Castaldi e outros, J. Org. Chem., 52, 3019, 1987; o uso de α -hidroxiésteres como reagentes quirais é reportado em R.D. Larsen e outros, J. Am. Chem. Soc., 111, 7650, 1989 e na US 4.940.813 e referências citadas na mesma.

Um processo para a preparação de ácidos 2-(2-OH-fenil)-propiónicos e seus ésteres é descrito na patente italiana N^o 1.283.649. Um método testado e eficiente para a preparação do enantiômero R do ácido (R,S)-2-(5-benzoil-2-acetóxi)-propiónico e dos ácidos da fórmula (Vb) descrito acima consiste na conversão dos cloretos dos referidos ácidos prop-1-cetenos por reação com uma amina terciária, tal como dimetil-etil-amina, seguida pela reação do ceteno com R(-)-pantolactona, o que proporciona os ésteres de R-enantiômeros dos referidos ácidos com R-dihidro-3-hidróxi-4,4-dimetil-2(3H)-furan-2-ona. A subsequente saponificação do éster com LiOH proporciona o ácido livre correspondente.

Um procedimento geral para a preparação de ácidos R(-)-2-arilpropiónicos de fórmula (Vb) inclui a reação de hidroxiarilcetonas da fórmula (Vc) mono- ou polissubstituída por perfluorobutano-sulfonilfluoreto a fim de proporcionar ésteres perfluorobutano-sulfônicos da fórmula (Vd), onde n é um número inteiro de 1 a 9.

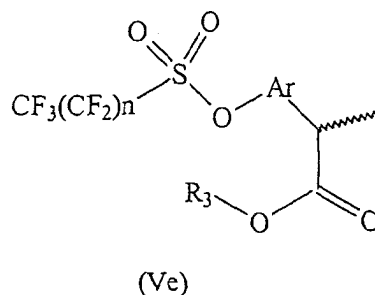


(Vc)

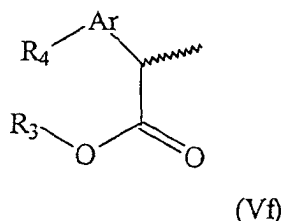


(Vd)

Os compostos da fórmula (Vd) são submetidos à reestruturação de Willgerodt a fim de se obter, após esterificação e metilação do alfa carbono, derivados arilpropiónicos da fórmula (Ve) onde n é um número inteiro de 1 a 9 e R₃ representa uma C₁-C₄ alquila ou uma C₂-C₄ alquenila.



- Os compostos da fórmula (Ve) são reagidos com o tributilestano apropriado da fórmula Bu_3SnR_5 onde R_5 é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila linear ou ramificada, uma $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila linear ou ramificada ou uma $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila linear ou ramificada, não-substituída ou substituída por um grupo arila, a fim
- 5 de se obter os (R,S)-2-arilpropionatos correspondentes da fórmula (Vf).



- Os grupos alquenila ou alquinila podem ser hidrogenados em condições de hidrogenação catalítica a fim de se obter os grupos alquila saturados correspondentes. Os compostos da fórmula (Vf) são submetidos ao processo de desracemização conforme descrito acima, de conversão dos
- 10 cloretos ácidos correspondentes em cetenos, os quais, através de reação com R(-)-pantonolactona e subsequente hidrólise, são convertidos em enantiômeros R puros.

- As aminas da fórmula (VI) são produtos conhecidos, a maioria comercialmente disponível ou podem ser preparadas por meio de métodos
- 15 conhecidos. A síntese de 4-dialquilamino-2-butilil-amina e, para isso, de cis- e trans-4-dialquilamino-2-butenilamina é reportada em R. Dalhome e outros, J. Med. Chem., 9, 843, 1966 e T. Singh e outros, ibidem, 12, 368, 1969, respectivamente.

- α -aminoácidos com um grupo amino da fórmula $-\text{NR}_1'\text{R}_2'$ ligado
- 20 ao átomo de carbono terminal são preparados através de métodos conhecidos, começando de ω -hidróxi- α -aminoácidos, os grupos amino e carbóxi dos quais tenham sido convenientemente protegidos. O grupo alcóólico é trans-

formado em um brometo através de reação com trifenilfosfina e CBr_4 (R.G. Weiss e outros, J. Org. Chem., 36, 403, 1971 e M. Kang, ibidem, 64, 5528, 1966), seguido por reação do haleto assim obtido com pelo menos um excesso de 2M da amina desejada (isto é, dimetilamina, piperidina). Substratos
5 comercialmente disponíveis para essa finalidade são serina e homoserina: homólogos superiores são obtidos começando de α -aminoácidos dicarboxílicos comercialmente disponíveis protegidos em C_1 e ao grupo amino, o grupo carbóxi livre do qual é seletivamente reduzido ao álcool através de redução em THF em temperatura ambiente com um excesso de diborano.

10 A presente invenção proporciona compostos da fórmula (I) os quais são R enantiômeros de 2-arylpropionamidas, para uso como medicamentos.

Os compostos da invenção da fórmula (I) foram avaliados "*in vitro*" com relação à sua capacidade de inibir a quimiotaxia de leucócitos poli-
15 morfonucleados (aqui depois referidos como PMNs) e monócitos, induzida pelas frações do complemento C5a e C5a-desArg. Para essa finalidade, para isolar os PMNs de sangue humano heparinizado, colhido de voluntários adultos saudáveis, mononucleados foram removidos por meio de sedimentação sobre dextrano (de acordo com o procedimento descrito por W.J. Ming
20 e outros, J. Immunol., 138, 1469, 1987) e células vermelhas sanguíneas por uma solução hipotônica. A vitalidade de célula foi calculada por exclusão com azul de Tripiano, ao passo que a proporção de PMNs foi estimada sobre uma citocentrífuga após coloração com "Diff Quick".

25 As frações hr-C5a e hrC5a-desArg (Sigma) foram usadas como agentes de estimulação em experimentos de quimiotaxia, obtendo resultados praticamente idênticos.

C5a liofilizada foi dissolvida em um volume de HBSS contendo 0,2% de BSA de forma a se obter uma solução de estoque tendo uma concentração de 10^{-5} M, a ser diluída em HBSS até uma concentração de 10^{-9}
30 M, para os ensaios de quimiotaxia.

Nos experimentos de quimiotaxia, os PMNs foram incubados com os compostos da invenção da fórmula (I) durante 15' a 37 °C em uma

atmosfera contendo 5% de CO₂.

A atividade quimiotática da C5a foi avaliada em polimorfonucleados humanos em circulação (PMNs) ressuspensos em HBSS em uma concentração de $1,5 \times 10^6$ PMNs por ml.

- 5 Durante o ensaio de quimiotaxia (de acordo com W. Falket e outros, J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980) filtros isentos de PVP com uma porosidade de 5 mcm e microcâmaras adequadas para realização do teste foram usadas.

- 10 Os compostos da invenção na fórmula (I) foram avaliados em uma concentração oscilando entre 10^{-6} e 10^{-10} M; para essa finalidade, eles foram adicionados, na mesma concentração, aos poros inferiores e aos poros superiores da microcâmara. As cavidades na parte inferior contêm a solução de C5a ou o veículo simples, aquelas na parte superior contêm a suspensão em PMNs.

- 15 A inibição da atividade quimiotática C5a-induzida pelos compostos individuais da invenção da fórmula (I) foi avaliada através de incubação da microcâmara para a quimiotaxia durante 60 minutos a 37 °C em uma atmosfera contendo 5% de CO₂.

- 20 A avaliação da capacidade dos compostos da invenção da fórmula (I) de inibir a quimiotaxia C5a-induzida de monócitos humanos foi realizada de acordo com o método reportado acima (Van Damme, J. e outros, Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989). A inibição da atividade quimiotática C5a-induzida pelos compostos individuais da invenção da fórmula (I) com relação aos monócitos humanos foi avaliada em uma concentração oscilando entre
25 10^{-6} e 10^{-10} M através de incubação da microcâmara para a quimiotaxia durante 120 minutos a 37 °C em uma atmosfera contendo 5% de CO₂.

- 30 Os compostos da invenção também foram avaliados com relação à sua capacidade de inibir a quimiotaxia IL-8-induzida de PMNs humanos. Para essa finalidade, interleucina-8 humana recombinante (rhIL-8, Pe-pro Tech) foi usada: a proteína liofilizada foi dissolvida em HBSS (solução salina equilibrada de Hank) na concentração de 100 mcg/ml e, então, diluída para uma concentração de 10 ng/ml nos experimentos de quimiotaxia. R(-)-

2-[(4'-isobutil)fenil]-propionil metanossulfonamida ($ED_{50} = 10^{-9}$ M), descrita no WO 00/24710, foi usada como o padrão de referência.

Os resultados sobre a inibição da quimiotaxia induzida por C5a e IL-8 são listados na Tabela I. Os resultados mostram que diferentes estruturas do grupo amida podem levar à diferentes seletividades nos compostos da presente invenção. Um número selecionado de compostos são inibidores duplos, inibindo a quimiotaxia induzida por C5a e por IL-8, outros são inibidores seletivos da quimiotaxia induzida por C5a. Por exemplo, N-(1-metil-pirid-4-il)amidas, β -tropilamida, N-(H₂N-alkil)-amidas da fórmula (I) são todos inibidores seletivos da quimiotaxia C5a-induzida de PMN e monócitos na faixa de concentração entre 10^{-6} e 10^{-8} M. Todos esses compostos mostraram baixa atividade como inibidores da quimiotaxia interleucina-8-induzida na mesma faixa de concentração.

Um número selecionado de compostos da invenção são capazes de inibição também da quimiotaxia interleucina-8-induzida de leucócitos PMN e linfócitos T, além da quimiotaxia C5a-induzida de leucócitos PMN e monócitos na faixa de concentração entre 10^{-6} e 10^{-8} M. Mais particularmente, os compostos da fórmula (I) em que R1 e R2 são diferentes de hidrogênio, exercem ambas as atividades de inibição da quimiotaxia C5a-induzida e da quimiotaxia IL-8-induzida. Ambas as atividades estão presentes em compostos em que a distância entre o N básico terminal e o N da amida está entre 2 e 4 átomos de C, com um ótimo para $n = 3$. Nessa rede estrutural, pode ser estabelecido que os compostos da invenção exercem o papel duplo de inibidores da quimiotaxia C5a-induzida e da quimiotaxia IL-8-induzida.

Os compostos da fórmula (I), avaliados *ex vivo* em sangue *in toto* de acordo com o procedimento descrito por Patrignani e outros, em J. Pharmacol. Exper. Ther., 271, 1705, 1994, são totalmente ineficazes como inibidores de enzimas COX.

Em quase todos os casos, os compostos da fórmula (I) não interferem com a produção de PGE₂ induzida em macrófagos de murinos através de estimulação com lipopolissacarídeos (LPS, 1 μ g/ml) em uma concen-

tração oscilando entre 10^{-5} e 10^{-7} M. A inibição da produção de PGE_2 que pode ser registrada está principalmente no limite da significância estatística e mais freqüentemente está abaixo de 15-20% do valor basal.

Em consideração à evidência experimental discutida acima e ao papel de ativação do complemento, através de sua fração C5a, em patologias tais como psoríase (R.J. Nicholoff e outros, Am. J. Pathol., 138, 129, 1991), pênfigo e penfigóide, artrite reumatóide (M. Selz e outros, J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), patologias inflamatórias crônicas intestinais tal como colite ulcerativa (Y.R. Mahida e outros, Clin. Sci., 82, 273, 1992), síndrome da deficiência respiratória aguda, fibrose cística e fibrose idiopática (E.J. Miller, previamente citado e P.C. Carré e outros, J. Clin. Invest., 88, 1882, 1991), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (COPD), glomerulonefrite (T. Wada e outros, J. Exp. Med., 180, 1135, 1994), bem como na prevenção e tratamento de dano causado por isquemia e reperfusão, os compostos da presente invenção são particularmente úteis para se atingir essas finalidades terapêuticas.

A presente invenção, assim, proporciona compostos da fórmula (I) para uso no tratamento de psoríase, pênfigo e penfigóide, artrite reumatóide, patologias inflamatórias crônicas intestinais incluindo colite ulcerativa, síndrome da deficiência respiratória aguda, fibrose cística e fibrose idiopática, doença pulmonar obstrutiva crônica, glomerulonefrite e na prevenção e tratamento de dano causado por isquemia e reperfusão.

A invenção ainda proporciona o uso dos compostos da fórmula (I) na fabricação de medicamentos para o tratamento e prevenção das referidas patologias.

Os compostos da invenção, junto com um adjuvante, veículo, diluente ou excipiente convencionalmente empregado, podem ser colocados na forma de composições farmacêuticas e dosagens unitárias dos mesmos e, em tal forma, podem ser empregados como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas enchidas, ou líquidos tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires ou cápsulas enchidas com os mesmos, todos para uso oral, ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral (inclu-

indo subcutâneo). Tais composições farmacêuticas e formas de dosagem unitaria dos mesmos podem compreender ingredientes em proporções convencionais, com ou sem compostos ativos ou princípios adicionais e tais formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz do ingrediente ativo, de acordo com a faixa de dosagem diária pretendida a ser empregada.

Quando empregadas como produtos farmacêuticos, as amidas da presente invenção são tipicamente administradas na forma de uma composição farmacêutica. Tais composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica e compreendem pelo menos um composto ativo. Geralmente, os compostos da presente invenção são administrados em uma quantidade farmacêuticamente eficaz. A quantidade do composto realmente administrada será tipicamente determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via escolhida de administração, o composto real administrado, a idade, peso e resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente e semelhantes.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas através de uma variedade de vias, incluindo oral, retal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependendo da via pretendida de distribuição, os compostos são, de preferência, formulados como composições injetáveis ou orais. As composições para administração oral podem tomar a forma de soluções ou suspensões líquidas densas ou pós densos. Mais comumente, contudo, as composições são apresentadas em formas de dosagem unitária a fim de facilitar a dosagem precisa. O termo "formas de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para seres humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado. Formas de dosagem unitária típicas incluem ampolas ou seringas preenchidas, pré-medidas das composições líquidas ou pílulas, comprimidos, cápsulas ou semelhantes no caso

de composições sólidas. Em tais composições, o composto de amida é usualmente um componente mínimo (de cerca de 0,1 a cerca de 50% em peso ou de preferência de cerca de 1 a cerca de 40% em peso), com o restante sendo vários veículos ou excipientes e auxiliares de processamento úteis para formação da forma de dosagem desejada.

Formas líquidas adequadas para administração oral podem incluir um veículo aquoso ou não aquoso adequado com tampões, agentes de suspensão e distribuição, corantes, aromatizantes e semelhantes. Formas líquidas, incluindo as composições injetáveis descritas aqui abaixo, são sempre armazenadas na ausência de luz, de modo a evitar qualquer efeito catalítico da luz, tal como formação de hidroperóxido ou peróxido. Formas sólidas podem incluir, por exemplo, qualquer um dos seguintes ingredientes, ou compostos, de uma natureza similar: um aglutinante, tal como celulose microcristalina, goma de tragacanto ou gelatina; um excipiente, tal como amido ou lactose, um agente de desintegração, tal como ácido algínico, Primogel ou amido de milho; um lubrificante, tal como estearato de magnésio; um glidante, tal como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante, tal como sacarose ou sacarina; ou um agente aromatizante, tal como hortelã-pimenta, salicilato de metila ou aroma de laranja.

Composições injetáveis são tipicamente baseadas em solução salina estéril injetável ou solução salina tamponada com fosfato ou outros veículos injetáveis conhecidos na técnica. Conforme mencionado acima, o derivado de amida da fórmula I em tais composições é, tipicamente, um componente mínimo, freqüentemente oscilando entre 0,05 a 10% em peso, com o restante sendo o veículo injetável e semelhantes. A dosagem diária média dependerá de vários fatores, tais como gravidade da doença e as condições do paciente (idade, sexo e peso). A dose geralmente variará de 1 mg ou uns poucos mg até 1500 mg dos compostos da fórmula (I) por dia, opcionalmente divididos em administrações múltiplas. Dosagens maiores podem ser administradas também graças à baixa toxicidade dos compostos da invenção durante períodos longos de tempo.

Os componentes acima descritos para composições oralmente

administradas e injetáveis são meramente representativos. Outros materiais, bem como técnicas de processamento e semelhantes são apresentados na Parte 8 do "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", 18ª Edição, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia, o qual é incorporada aqui por referência.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados em formas de liberação sustentada ou a partir de sistemas de distribuição de droga com liberação sustentada. Uma descrição de materiais com liberação sustentada representativos também pode ser encontrada nos assuntos incorporados no Remington's Handbook conforme acima.

A presente invenção será ilustrada por meio dos exemplos a seguir, os quais não devem ser interpretados como limitando o escopo da invenção.

Na descrição dos compostos da invenção da fórmula (I), foi adotada a convenção de indicar as configurações absolutas de quaisquer substituintes quirais adicionais, opcionalmente presentes na estrutura dos referidos compostos, com sinais primos (por exemplo, R', S', S'', etc.).

Exemplos de abreviações são: AcOH para ácido acético, AcOEt para acetato de etila, BOC para N-terc-butoxicarbonila, DCC para dicicloexilcarbodiimida, DCU para dicicloexiluréia, DMF para dimetilformamida, EtOH para etanol, Et₂O para dietil éter, HOBZ para 1-hidroxibenzotiazol, h para hora, hs para horas, MeOH para metanol, t.a. para temperatura ambiente, THF para tetrahidrofurano, Z para N-benziloxicarbonila.

Preparados:

Compostos intermediários, os quais são usados nos Exemplos aqui abaixo, foram preparados de acordo com os procedimentos a seguir.

1-amino,4-dimetilamino-butano:

Cloridrato de dimetilamina (1,2 g; 12,5 mmoles) e, 1 hora depois, 4-bromobutilftalimida (3,5 g; 12,4 mmoles) são adicionados a uma suspensão de K₂CO₃ (4,3 g; 31 mmoles) em acetona (5 ml) a 25 °C; a suspensão é, então, submetida a refluxo durante a noite. Após esfriar para a t.a., a mistura é filtrada e evaporada até secagem; cromatografia flash em sílica-gel do óleo

residual (eluente $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ a 8:2) proporciona N-(4-dimetilamino-butil)-ftalimida como um sólido branco (2,2 g; 8,94 mmoles).

Uma solução do referido composto em EtOH, tratada com hidrazina aquosa a 35% (0,45 ml) é aquecida na temperatura de refluxo até que todos os reagentes tenham desaparecido (~2 hs), filtrada e evaporada até secagem. Cristalização final a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (98:2) proporciona 0,85 g (7,32 mmoles; rendimento de 82%) de 1-amino,4-dimetilamino-butano como um sólido branco.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,75 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,35 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,23 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 1,56 (bs, 2H, NH_2); 1,48 (m, 2H).

1-amino,4-metilamino-butano

Uma quantidade de 1-amino-,4-metilamino-butano é obtido usando-se metilamina ao invés de dimetilamina no procedimento anterior.

1-(3-aminopropil)-tiamorfolina

Uma solução de brometo de 3-BOC-aminopropila (3,07 g; 12,9 mmoles) e tiamorfolina (2,6 ml; 25,8 mmoles) em CH_2Cl_2 (25 ml) é aquecida na temperatura de refluxo durante 24 horas. A mistura é esfriada para a t.a., filtrada, lavada com água (2 x 50 ml), seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secagem em vácuo. Purificação via cromatografia flash em sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ a 9:1) proporciona 1-(3-BOC-aminopropil)-tiamorfolina (3,1 g; 11,96 mmoles), como um óleo transparente.

Clivagem do grupo protetor é realizada dissolvendo-se 1,4 g (5,4 mmoles) do referido composto em HCl aquoso a 3N (6 mL) em t.a.; 18 hs depois, a solução, tornada alcalina através da adição de NaOH aquoso a 2M até atingir um pH = 8, é extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Os extratos combinados, secos sobre Na_2SO_4 , são evaporados até secagem a fim de proporcionar 1-(3-aminopropil)-tiamorfolina como um óleo transparente (0,63 g; 3,96 mmoles).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,75 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,35 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,23 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 1,56 (bs, 2H, NH_2); 1,48 (m, 2H).

1-(3-aminopropil),4-metil-piperazina (isolada como o sal de cloridrato)

^1H -RMN (D_2O): δ 3,75 (m, 7H); 3,45 (m, 3H); 3,15 (m, 2H); 3,05 (m, 4H); 2,20 (m, 2H)

é obtida usando-se 4-metil-piperazina ao invés de tiamorfolina no mesmo procedimento.

1-(3-aminopropil)-piperidina

^1H -RMN (CDCl_3): δ 2,85 (t, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$); 2,45 (m, 6H); 1,90 (bs, 2H, NH_2); 1,8-1,62 (m, 6H); 1,55 (m, 2H)

é obtida usando-se piperidina ao invés de tiamorfolina no mesmo procedimento.

1-BOC-propano-1,3-diamina

Uma solução aquosa (5 ml) de NaN_3 (1,4 g; 21,5 mmoles) e 2-3 gotas de "Aliquat 336" são adicionadas a uma solução agitada de brometo de 3-BOC-amino-propila (5 g; 21,5 mmoles) em tolueno (10 ml); a mistura é aquecida na temperatura de refluxo durante 4 hs. Após esfriar para a t.a., a fase orgânica é separada, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secagem em vácuo a fim de proporcionar azida de 3-BOC-amino-propila (3,75 g; 18,3 mmoles) como um óleo transparente (rendimento de 85%).

Uma solução de trifenilfosfina (4,8 g; 18,3 mmoles) em THF (15 ml) é adicionada gota a gota a uma solução agitada da azida acima em THF (30 ml)/ H_2O (0,3 mL; 18,3 mmoles); a agitação é continuada durante 24 hs em t.a. Após remoção dos solventes para secagem em vácuo, o resíduo é captado com um pouco de EtOH a fim de separar um precipitado branco de óxido de trifenilfosfina através de agitação durante 6 hs em t.a. A remoção final de EtOH até secagem, em baixa pressão, proporciona 3,22 g (18 mmoles) de 1-BOC-propano-1,3-diamina como um óleo amarelo claro.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 4,90 (bs, 1H, CONH); 3,25 (m, 2H); 2,85 (t, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$); 1,75 (t, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$); 1,60 (bs, 2H, NH_2); 1,55 (s, 9H).

3-(BOC-metilamino)-propilamina

É obtida através de uso de brometo de 3-(BOC-metilamino)-propila no procedimento anterior.

(S)-2-amino-3-dimetilamino-propionato de metila

Uma solução a 2M de dimetilamina em THF (2,5 ml) é adicionada gota a gota a uma solução agitada de (S) 2-BOC-amino-3-bromopropionato (0,45 g; 1,42 mmol) (Weiss, R.G. e outros, J. Org. Chem., 36, 403, 1971; Kang, M. e outros, *ibidem*, 61, 5528, 1996) em THF anídrico (10 ml) a 25 °C. A mistura é agitada durante a noite em t.a. e evaporada para secagem em vácuo. O resíduo é dividido entre Et₂O (30 ml) e NaOH aquoso a 0,5N (2 x 5 ml); os extratos etereais são combinados, lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄ e evaporados até secagem a fim de se obter 0,34 g (1,22 mmol) de (S)-2-amino-3-dimetilamino-propionato de metila como um óleo amarelo claro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,45 (m, 5H); 5,73 (bs, 1H, CONH); 5,15 (s, 2H); 4,32 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,75 (m, 2H); 2,22 (s, 6H).

Uma solução agitada do referido metil éster (0,34 g; 1,22 mmol) em acetonitrila (12 ml) é tratada com iodeto de trimetil-silila (0,21 ml; 1,46 mmol) em t.a.; 3 hs depois, a mistura é resfriada com MeOH (0,24 ml; 5,9 mmol) e evaporada em vácuo até secagem. O resíduo é captado com Et₂O (2 x 10 ml); os extratos etereais são re-extraídos com AcOH aquoso (2 x 5 ml), coletados, tornados básicos até um pH = 8 e extraídos com CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Os extratos de diclorometano são combinados, secos sobre Na₂SO₄, evaporados até secagem a fim de proporcionar 0,16 g (1,1 mmol) de (S) 2-amino-3-dimetilamino-propionato de metila.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 4,32 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,24 (bs, 2H, NH₂); 2,75 (m, 2H); 2,22 (s, 6H).

(S)-2-amino-5-(piperidin-1-il)-pentanoato de metila

Sob agitação e com resfriamento externo a fim de manter a temperatura de reação entre 20-25 °C, 0,03 equivalentes molares de solução de B₂H₆ a 1N (diborano) em THF são adicionados a uma solução a 0,01M de 1-hemi-metil éster de ácido (S)-2-BOC-amino-1,5-pentadióico em THF (15 ml); 2 hs depois, o diborano em excesso é destruído através da adição cuidadosa de água. Após concentração até um pequeno volume sob vácuo, a solução é diluída com AcOEt (25 ml). A fase orgânica é lavada com NaHCO₃ aquoso a 5%, salmoura e água até neutralidade, seca sobre Na₂SO₄ e eva-

porada até secagem.

O resíduo bruto de (S) 2-BOC-amino-5-hidróxi-pentanoato de metila é tratado com trifenilfosfina e CBr_4 a fim de se obter uma amostra bruta de (S) 2-BOC-amino-5-bromo-pentanoato de metila.

- 5 Reação do último composto com piperidina em THF proporciona (S) 2-BOC-amino-5-(piperidin-1-il)-pentanoato de metila que, através de tratamento com um ácido trifluoroacético em diclorometano, proporciona (S)-2-amino-5-(piperidin-1-il)-pentanoato de metila, sal de trifluoroacetato.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 4,32 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,54 (m, 1H); 2,85 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,45 (m, 6H), δ 1,85 (bs, 2H, NH_2); δ 1,75-1,6 (m, 6H), δ 1,5 (m, 2H).

Cloridrato de 5-BOC-ornitina-metil éster

- Mantendo-se a temperatura de reação em torno de 0-5 °C através de resfriamento externo, 2-Z,5-BOC-ornitina sólida (1 g; 2,7 mmoles; reagente comercial) e, 15 minutos depois, iodeto de metila (0,34 ml, 5,4 mmoles) são adicionados a uma suspensão agitada de K_2CO_3 finamente em pó (0,38 g; 2,7 mmoles) em DMF seco (20 ml). A mistura é agitada durante mais 1 h a 0-5 °C e em t.a. durante 1 h, então, diluída com EtOAc (40 ml) e filtrada. A solução clara é lavada com água (40 ml) e salmoura (3 x 30 ml); seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secagem. Em seguida, purificação através de cromatografia flash em sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ a 8:2) proporciona metil éster de 2-Z,5-BOC-ornitina (0,8 g; 2,1 mmoles).

- Clivagem hidrolítica do grupo de proteção Z (realizada de acordo com o procedimento de Meienhofer, J. e outros, Tetrahedron Lett., 3259, 1974), proporciona cloridrato de metil éster de 5-BOC-ornitina (0,73 g; 2,0 mmoles) como um sólido branco.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 9,25 (bs, 3H, NH_3^+); 5,40 (bs, 1H, CONH); 4,40 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,0 (m, 2H); 1,8 (m, 4H); 1,4 (s, 9H).

Exo-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-3-amina (β -1H,5H-tropanamina)

- 30 Uma amostra é preparada começando de tropinona de acordo com o procedimento de Burks, J.E. e outros, Org. Proc. Res. Dev., 1, 198, 1997.

4-(N,N-dimetilamino)anilina

4-nitroanilina (1,83 g; 13,24 mmoles) é adicionada aos poucos a ácido fórmico resfriado ($T = +4\text{ }^{\circ}\text{C}$) (3 ml; 66,2 mmoles). Formaldeído (solução a 37% em peso em água; 2,72 ml; 29,13 mmoles) é adicionada e a

5 mistura resultante submetida à refluxo durante 24 horas. Após esfriar para a temperatura ambiente, HCl a 6N é adicionado (2,2 ml) e o precipitado formado é filtrado. O filtrado é diluído com NaOH a 1N (5 ml) e extraído com CH_2Cl_2 (3 x 20 ml); os extratos orgânicos coletados são secos sobre Na_2SO_4 e evaporados sob vácuo a fim de proporcionar um resíduo sólido o qual,

10 após tratamento com uma mistura de diisopropil éter/acetona a 1:1 e filtração, proporciona 4-nitro-N,N-dimetilanilina como um pó amarelo (1,65 g; 9,93 mmoles). Pó de ferro (2,145 g; 38,3 mmoles) e HCl a 37% (28 μl) são suspensos em álcool etílico a 96% (35 ml) e a mistura submetida à refluxo durante 30'; ao final, 4-nitro-N,N-dimetilanilina (0,64 g; 3,84 mmoles) é adici-

15 onada e a mistura deixada sob refluxo e agitação durante 2 horas. A mistura quente é filtrada sobre uma almofada de Celite e, após esfriar para a temperatura ambiente, o filtrado é evaporado sob vácuo. O resíduo oleoso é diluído com CH_2Cl_2 (25 ml) e lavado com NaOH a 1N (3 x 25 ml), seco sobre Na_2SO_4 e evaporado sob vácuo a fim de proporcionar 4-(N,N-dimetila-

20 mino)anilina como um óleo amarelo pálido (0,44 g; 3,26 mmoles).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,10 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 6,60 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 3,55 (bs, 2H, NH_2); 2,25 (s, 6H).

De acordo com o mesmo procedimento, 4-(N,N-dimetilaminometil)anilina é preparada como um óleo amarelo claro.

25 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,12 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 6,64 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 3,50 (bs, 2H, NH_2); 3,28 (s, 2H); 2,25 (s, 6H).

N,N-dimetilbutin-2-il diamina

Brometo de propargila (1,3 ml, 17,4 mmoles) é dissolvido em DMF (30 ml) e ftalimida de potássio (3,4 g; 18,4 mmoles) é adicionado. A

30 mistura é submetida a refluxo durante 5 horas. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura é diluída com dietil éter, lavada com água (3 x 50 ml), seca sobre Na_2SO_4 e evaporada sob vácuo a fim de proporcionar ftali-

mida de N-propargila como um sólido branco (3,15 g; 17 mmoles).

Ftalimida de N-propargila (0,64 g; 3,4 mmoles) é dissolvida em 1,4-dioxano (20 ml), então, dimetilamina (8,5 ml; 17 mmoles), cloreto de cobre(I) (0,35 g) e paraformaldeído (1 g) são adicionados. A solução é submetida à refluxo durante 3 horas. Após esfriar em temperatura ambiente, o precipitado formado é filtrado e o filtrado é evaporado sob vácuo a fim de proporcionar um resíduo oleoso verde que, após dissolução em CH_2Cl_2 , é lavado com solução sat. de NaHCO_3 (2 x 30 ml) e água (2 x 30 ml). A fase orgânica é seca sobre Na_2SO_4 e evaporada sob vácuo. O produto bruto é purificado através de tratamento com dietil éter a fim de proporcionar N-ftalimido-N',N'-dimetilbutin-2-il-1,4-diamina como um sólido amarelo pálido (0,5 g; 2,05 mmoles).

Uma suspensão de N-ftalimido-N',N'-dimetilbutin-2-il-1,4-diamina (0,5 g; 2,05 mmoles) em álcool etílico (10 ml) é tratada com hidrato de hidrazina (98 μL ; 2 mmoles) e a mistura é submetida à refluxo durante a noite. Após esfriar para a temperatura ambiente, o precipitado é filtrado e o filtrado é evaporado sob vácuo; o resíduo bruto é tratado com acetona em temperatura ambiente a fim de proporcionar, após remoção do precipitado formado, o produto puro N,N-dimetilbutin-2-il-1,4-diamina como um óleo vermelho (0,2 g; 1,78 mmol).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 3,52 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 2,35 (s, 6H); 1,90-1,65 (bs, 2H, NH_2).

2-[(aminaóxi)-N-metil-N-(2-hidroxietil)]etilamina

a) Ácido (Z-aminaóxi)-acético

Mantendo-se a temperatura de reação em torno de 0-5 °C através de resfriamento externo, benzilcloroformiato (1,41 ml, 10 mmoles) e NaOH aquoso a 4N (2,23 ml) são adicionados, gota a gota e alternadamente, a uma solução em NaOH aquoso a 2N (5 ml) de 2,18 g (10 mmoles) de hemicloridrato de carboximetoxilamina [(reagente comercial) também denominado cloridrato de ácido (aminaóxi)acético]. A agitação é continuada durante 15 minutos antes de remoção de quaisquer impurezas orgânicas com Et_2O (2 x 15 ml); então, adição de gelo triturado e acidificação até um pH = 2

com HCl a 37%, proporciona um sólido que é filtrado, lavado com água fria e seco sob vácuo a $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a fim de proporcionar 2,62 g (8,2 mmoles) de ácido (Z-aminaóxi)-acético.

b) 2-(Z-aminaóxi)-N-metil-N-(2-hidroxietil)-acetamida

5 Cloreto de tionila (0,78 ml, 9 mmoles) é adicionado a uma solução agitada de ácido (Z-aminaóxi)-acético (2,62 g, 8,2 mmoles) em MeOH (10 ml). A mistura é mantida durante a noite em temperatura ambiente a fim de proporcionar uma amostra bruta de cloreto de (Z-aminaóxi)-acetila após a evaporação usual de solvente sob condições de vácuo elevado. Sem qual-
 10 quer outra purificação, uma solução do referido composto em CH_2Cl_2 (10 ml) é adicionada gota a gota em t.a. em a solução agitada de 2-metilaminoetanol (1,44 ml; 18 mmoles) em CH_2Cl_2 (5 ml); 18 h depois, a mistura de reação é diluída com HCl aquoso a 1N (15 ml). A fase orgânica é separada, lavada com água (2 x 15 ml), seca sobre Na_2SO_4 e evaporada a fim de proporcionar
 15 2-(Z-aminaóxi)-N-metil-N-(2-hidroxietil)acetamida (2,64 g; 7 mmoles) como um óleo transparente.

c) 2-(Z-aminaóxi)-N-metil-N-(2-hidroxietil)etilamina

A redução seletiva com diborano da 2-(Z-aminaóxi)-N-metil-N-(2-hidroxietil)acetamida realizada de acordo com o procedimento de Brown (J.
 20 Am. Chem. Soc., 86, 3566, 1964 e J. Org. Chem., 38, 912, 1973) proporciona 2,1 g (5,8 mmoles) de 2-(Z-aminaóxi)-N-metil-N-(2-hidroxietil)etilamina como um óleo.

d) 2-(aminaóxi)-N-metil-N-(2-hidroxietil)etilamina

25 Clivagem hidrogenolítica com benziloxicarbonila, realizada na presença de formiato de amônio de acordo com o procedimento de Makowski (Liebigs Ann. Chem., 1457, 1985) proporciona 2-(aminaóxi)-N-metil-N-(2-hidroxietil)etilamina (1,06 g; 4,64 mmoles) como um óleo transparente.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 5,28 (bs, 2H, ONH_2); 4,67 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$);
 30 3,40 (m, 2H); 2,75 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$); 2,4 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$); 2,21 (s, 3H); 1,8 (bs, 1H, OH).

Cloretos de 2-aril-propionila da fórmula V (procedimento geral)

Uma solução de 72,8 mmoles de um ácido 2-*aril*propiónico da fórmula V [por exemplo, ácido (*R*)-2-(4-isobutilfenil)propiónico, (*R*)(-). ibuprofeno, 72,8 mmoles] em cloreto de tionila (37,5 ml) é submetida à refluxo durante 3 hs. A mistura é esfriada para a t.a.; o reagente em excesso é evaporado até secagem em vácuo; então, duas vezes sucessivamente, pequenas quantidades de dioxano anídrico são adicionadas e evaporadas até secagem sob condições de vácuo elevado a fim de eliminar totalmente qualquer cloreto de tionila residual. O resíduo oleoso final é usado nas reações a seguir.

10 IR (película) cm^{-1} : 1800 (C=O)

Cloridrato de (S) 2-(4-isobutilfenil)-N-(3-dimetilaminopropil)-propionamida

Usando-se o procedimento anterior, (S)(+)ibuprofeno (reagente de Fluka) é convertido em seu cloreto de propionila, cujo tratamento com 3-dimetilaminopropilamina, no procedimento do exemplo 1, permite a obtenção de uma amostra de cloridrato de (S) 2-(4-isobutilfenil)-N-(3-dimetilaminopropil)-propionamida, p.f. de 97-98 °C, $[\alpha]_D = +27$ ($c = 1$; CH_3OH).

^1H -RMN (D_2O): δ 7,45-7,21 (m, 4H); 3,75 (q, 1H, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 7$ Hz); 3,45-3,15 (m, 2H); 2,95 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 2,85 (s, 6H); 2,52 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 1,98 (m, 1H); 1,47 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,90 (d, 6H, $J = 7$ Hz).

Exemplo 1:

Cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida

Com resfriamento externo, mantendo-se a temperatura de reação abaixo de 40 °C, uma solução de cloreto de (R) 2-(4-isobutilfenil)-propionila (16,35 g; 72,8 mmoles) em CH_2Cl_2 (10 ml) é lentamente adicionada a uma solução agitada de 3-dimetilaminopropilamina (19 ml; 152 mmoles). Após uma noite em t.a., a mistura de reação é diluída com água (100 ml), a fase orgânica é separada, lavada com água (50 ml) e seca sobre Na_2SO_4 . Após remoção do solvente em baixa pressão, 20 g (68,8 mmoles) de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida bruta são obtidos como um óleo amarelo pálido.

Uma solução agitada de uma porção da referida amida (58 mmoles) em álcool isopropílico (200 ml) é tratada com HCl aquoso a 37% (6 ml), lentamente adicionada em t.a.; após 2 horas, a mistura de reação é evaporada até secagem, em baixa pressão. A água residual é eliminada através de remoção azeotrópica através da adição de pequenas quantidades de álcool isopropílico anídrico, *in vacuum*. Cristalização final a partir de AcOEt (300 ml) separa um pó branco que é filtrado, lavado com AcOEt e seco durante 24 horas sob condições a vácuo a $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a fim de se obter 18 g (55 mmoles) de cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida.

M.p. de 95-98 $^{\circ}\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}} = -26$ ($c = 1,6$; CH_3OH).

^1H -RMN (D_2O): δ 7,5-7,2 (m, 4H); 3,75 (q, 1H, $J_1 = 7\text{ Hz}$, $J_2 = 7\text{ Hz}$); 3,45-3,15 (m, 2H); 3,05 (t, 1H, $J = 8\text{ Hz}$); 2,80 (d, 6H, $J = 4,5\text{ Hz}$); 2,55 (d, 2H, $J = 7\text{ Hz}$); 1,95 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, $J = 7\text{ Hz}$); 0,93 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$).

Exemplo 2:

Usando-se 2-dimetilaminoetilamina e 4-dimetilaminobutilamina ao invés de 3-dimetilpropilamina no procedimento do exemplo 1, os seguintes compostos são obtidos:

(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-(2-dimetilaminoetil)propionamida.HCl

p.f. de 90-93 $^{\circ}\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}} = -16$ ($c = 1$; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 12,25 (bs, 1H, NH^+); 7,82 (bs, 1H, CONH); 7,45 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 7,05 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 3,85 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,75 (s, 3H); 2,55 (d, 2H, $J = 7\text{ Hz}$); 1,97 (m, 1H); 1,65 (d, 3H, $J = 7\text{ Hz}$); 0,98 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$).

(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-(4-dimetilaminobutil)propionamida.HCl

p.f. de 95-97 $^{\circ}\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}} = -16$ ($c = 0,52$; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,25 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 7,10 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 6,18 (bs, 1H, CONH); 3,60 (q, 1H, $J_1 = 7\text{ Hz}$, $J_2 = 7\text{ Hz}$); 3,25-3,15 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,45 (d, 2H, $J = 7\text{ Hz}$); 1,85 (m, 1H); 1,65 (m, 4H);

1,48 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,93 (d, 6H, J = 7 Hz).

Exemplo 3:

(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-2-(N-morfoliniletil)propionamida.HCl

Usando-se 1-aminoetil-morfolina no procedimento do exemplo 1,
5 (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[2-(1-morfolinil)etil]propionamida é obtida.

Uma solução de cloreto de acetila a 4,2N em EtOH absoluto (3 ml) é adicionada gota a gota a uma solução agitada da referida amida (0,416 g; 1,3 mmoles) em EtOH absoluto (5 ml). A mistura é agitada durante mais 2 horas em t.a. antes da remoção dos solvente em baixa pressão. O resíduo é
10 captado com etil éter a fim de separar 0,39 g (1,1 mmol) de cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[2-(1-morfolinil)etil]propionamida como um sólido branco, que é filtrado e lavado com o mesmo solvente.

p.f. de 123-125 °C;

$[\alpha]_D = -36,3$ (c = 0,5; CH₃OH).

15 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 12,55 (bs, 1H, NH⁺); 7,80 (bs, 1H, CONH); 7,45 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8 Hz); 4,25 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,70 (m, 4H); 3,41 (m, 1H); 3,05 (m, 3H); 2,75 (m, 2H); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,97 (m, 1H); 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

Exemplo 4:

20 O uso no procedimento do Exemplo 3 das seguintes amins: 1-(3-aminopropil)morfolina, 1-(3-aminopropil)-4-tiomorfolina, 1-(2-aminoetil)-piperazina-4-metila, 1-(3-aminopropil)-piperazina-4-metila, 1-(3-aminopropil)piperidina e exo-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-3-amina ao invés de 1-(3-aminopropil)morfolina proporciona:

25 **(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-3-(N-morfolinilpropil)propionamida.HCl**

p.f. de 90-93 °C

$[\alpha]_D = -22,6$ (c = 0,5; CH₃OH).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 12,55 (bs, 1H, NH⁺); 7,80 (bs, 1H, CONH); 7,45 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8 Hz); 4,25 (m, 2H); 3,95 (m, 1H);
30 3,70 (m, 4H); 3,41 (m, 1H); 3,05 (m, 3H); 2,75 (m, 2H); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,15 (m, 2H); 1,97 (m, 1H); 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-3-(N-tiomorfolinilpropil)propionamida.HCl

p.f. de 70-73;

$[\alpha]_D = -23$ (c = 0,5; CH₃OH).

¹H-RMN (D₂O): δ 8,15 (bs, 1H, CONH); 7,40 (m, 4H); 3,82 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,65 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,15-2,80 (m, 8H);
5 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,95 (m, 3H); 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

Cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]propionamida

M.p. acima de 240 °C;

10 $[\alpha]_D = -33,7$ (c = 0,5; CH₃OH).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 7,15 (m, 4H); 4,45 (M, 1H); 4,13 (m, 2H); 3,02 (m, 3H); 2,75 (m, 4H); 2,38 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,85 (m, 1H); 1,30 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,81 (d, 6H, J = 7 Hz).

Bis-cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propil]propionamida

15 M.p. de 216-220 °C;

$[\alpha]_D = -20,5$ (c = 0,5; CH₃OH).

¹H-RMN (D₂O): δ 7,25 (m, 4H); 3,75 (m, 1H); 3,55 (m, 8H); 3,25 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,48 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,95 (m, 3H); 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,90 (d, 6H, J = 7 Hz).

Cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(1-piperidinil)propil]propionamida.

p.f. de 76-80 °C;

$[\alpha]_D = -29$ (c = 0,5; CH₃OH).

25 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,4 (bs, 1H, NH⁺); 7,45 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,35 (bs, 1H, CONH); 7,05 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,85 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,45 (m, 4H); 2,75 (m, 2H); 2,52 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,97 (m, 3H); 1,60 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,97 (d, 6H, J = 7 Hz).

Cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-(exo-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)propionamida

30 p.f. de 72-75 °C;

$[\alpha]_D = -3,3$ (c = 0,5; CH₃OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,15 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,05 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 6,15 (bs, 1H, CONH); 4,34 (m, 1H); 3,75 (m, 2H); 3,47 (q, 1H, $J = 7$ Hz); 2,72 (s, 3H); 2,60-2,38 (m, 4H); 2,30-1,98 (m, 6H); 1,92 (m, 2H); 1,45 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,9 (d, 6H, $J = 7$ Hz).

5 **Exemplo 5:**

Cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-(3-aminopropil)propionamida

Uma solução de 3-BOC-aminopropilamina (3,22 g; 18 mmoles) em CH_2Cl_2 (10 ml) é adicionada gota a gota a uma suspensão agitada de (R)-Ibuprofeno (3 g; 17,5 mmoles), DCC (3,8 g; 18 mmoles) e HOBZ (2,8 g; 18 mmoles) em CH_2Cl_2 (50 ml) a 25 °C. A agitação é continuada durante 18 horas em t.a.; após remoção de DCU por filtração, a mistura reacional é evaporada até secagem em vácuo. O óleo residual é mais vezes captado com acetonitrilo; finalmente, os extratos coletados são filtrados, evaporados até secagem a fim de proporcionar uma amostra bruta de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-3-(BOC-aminopropil)propionamida que é cristalizada a partir de MeOH quente (50 ml) a fim de se obter 3,4 g (9,25 mmoles, rendimento de 53%) de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-3-(BOC-aminopropil)propionamida pura através de resfriamento para $T = +4$ °C durante 18 hs.

Uma suspensão do referido composto em 10 ml de HCl aquoso a 3N é agitada em t.a. durante 48 horas a fim de proporcionar cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-3-(aminopropil)propionamida (1,9 g; 6,3 mmoles).

p.f. de 160-163 °C;

$[\alpha]_D = -31$ ($c = 0,5$; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,2 (bs, 1H, NH_3^+); 7,18 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,05 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 6,83 (bs, 1H, CONH); 3,65 (q, 1H, $J = 7$ Hz); 3,30 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 2,40 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 1,95-1,74 (m, 3H); 1,45 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,92 (d, 6H, $J = 7$ Hz).

Exemplo 6:

Cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-(1-metil-piperidin-4-il)próprionamida

Formato de amônio (15,4 g; 240 mmoles) e Pd/C a 10% (3,14 g; 29 mmoles) são adicionados a uma solução de 1-metil-4-piperidona (3,26 ml;

26,5 mmoles) em metanol aquoso (80 ml, CH₃OH/H₂O a 9:1); a mistura é agitada durante 24 horas em t.a.; remoção catalítica através de filtração sobre Celite e evaporação do solvente até secagem em baixa pressão proporciona um resíduo amarelo claro de 1-metil-4-aminopiperidina. A adição gota a gota de HCl a 37% (4,6 ml) a uma solução agitada da referida amina em EtOH (50 ml) separa um precipitado branco de cloridrato de 1-metil-4-aminopiperidina que é filtrado 18 horas depois, após esfriar durante 18 horas a T = +4 °C. Finalmente, uma solução aquosa do cloridrato tratada com um excesso de NaOH a 0,1N (~10 ml) é extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Após o processamento usual, evaporação do solvente até secagem proporciona 1-metil-4-aminopiperidina pura (1,4 g; 12,4 mmoles).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,85 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,63 (bs, 2H, NH₂); 1,47 (m, 2H).

Em temperatura ambiente, uma solução de cloreto de (R) 2-(4-isobutilfenil)-propionila (1,12 g; 5 mmoles) em CH₂Cl₂ (20 ml) é lentamente adicionada gota a gota a uma solução de 1-metil-4-aminopiperidina (1,1 g; 10 mmoles) em CH₂Cl₂ (10 ml). Após 3 horas, a mistura de reação é diluída novamente com CH₂Cl₂ (10 ml), lavada com HCl a 1N (25 ml) e com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ a fim de proporcionar, após remoção do solvente até secagem, cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-(1-metil-piperidin-4-il)próprionamida como um sólido vítreo (1,2 g; 3,5 mmoles).

[α]_D = -11 (c = 0,5; CH₃OH).

¹H-RMN (D₂O): δ 7,28 (m, 5H); 3,95 (m, 1H); 3,75 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,54 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,53 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,28-2,05 (m, 2H); 1,95-1,65 (m, 4H); 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

Exemplo 7:

(R),(S) 2-(4-isobutilfenil)-N-(1-carbóxi-2-dimetilamino-etil)propionamida, sal de sódio

Uma solução de (S) metil 3-dimetilamino-2-amino-propanoato (0,16 g; 1,1 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml) é adicionada gota a gota a uma suspensão de (R)(-)-ibuprofeno (0,23 g; 1,1 mmol), DCC (0,23 g; 1,1 mmol) e

HOBZ (0,17 g; 1,1 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml) em temperatura ambiente. A agitação é continuada durante 18 hs em t.a.; após remoção de DCU por meio de filtração, a mistura reacional é evaporada até secagem em vácuo. O resíduo é mais vezes captado com acetonitrilo; então, os extratos coletados

5 são filtrados e evaporados até secagem *in vacuo*. Em seguida, purificação através de cromatografia flash sobre sílica-gel (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ a 95:5), proporciona 0,3 g (0,88 mmoles) de metil (S),(R) 3-dimetilamino-2-[2-(4-isobutilfenil)propionil]amino-propanoato (rendimento de 80%) como um óleo transparente.

10 Uma solução agitada do referido éster (0,3 g; 0,88 mmoles) em dioxano (2 ml) é tratada com uma quantidade estequiométrica de NaOH aquoso (0,88 ml) e mantida durante 18 horas em t.a., antes de diluição com água fria (20 ml). A solução congelada é liofilizada a fim de proporcionar 0,307 g (0,88 mmoles) de sal de sódio de (R),(S) 2-(4-isobutilfenil)-N-(1-carbóxi-2-dimetilamino-etil)propionamida, sal de sódio, como um sólido

15 branco.

p.f. acima de 240 °C;

$[\alpha]_D = -25$ (c = 0,5; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,35 (m, 4H); 6,25 (bs, 1H, CONH); 4,72 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 2,51 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,30 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,22 (m, 6H); 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

20

Exemplo 8:

(R),(S) 2-(4-isobutilfenil)-N-(1-carbóxi-2-piperidin-1-il-butil)propionamida, sal de sódio; e (R),(S) 2-(4-isobutilfenil)-N-(1-etoxicarbonil-2-piperidin-1-il-butil)propionamida

25

São obtidas usando-se (S) metil-5-(piperidin-1-il)-2-amino-pentanoato no procedimento do exemplo 7 ao invés de (S) 3-dimetilamino-2-amino-propanoato de metila.

Exemplo 9:

Cloridrato de R-2-[(4'-isobutilfenil)]-N-[2-(dimetilaminoetil)aminocarbonilmetil]-propionamida

30

HOBZ (0,607 g; 4,49 mmoles) é adicionado a uma solução agi-

tada de (R)(-)-ibuprofeno (1,01 g; 4,9 mmoles) em DMF (4 ml) a $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e deixada sob agitação durante 30 minutos. Então, uma mistura de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)glicinamida (0,64 g; 4,47 mmoles) em DMF (8 ml) e trietilamina (0,6 ml; 4,45 mmoles) é adicionada e N,N-dicicloexilcarbodiimida (1 g; 4,85 mmoles), em pequenas porções, também é adicionada. A mistura é agitada durante 2 horas em $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, então, durante 18 h em t.a. Após filtração de DCU, a maioria do DMF é, então, removida por meio de destilação em baixa pressão. O resíduo é captado com água e extraído com Et₂O (3 x 25 ml); os extratos orgânicos são combinados, secos sobre Na₂SO₄ e evaporados em baixa pressão a fim de proporcionar um óleo transparente (1 g; 3,43 mmoles). Então, uma solução desse composto em dioxano (3,5 ml) é tratada com NaOH a 1N (3,5 ml), agitada durante 24 horas à t.a., diluída com água (10 ml) e, então, acidificada com HCl a 2N e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Então, os extratos orgânicos são combinados, secos sobre Na₂SO₄, evaporados em baixa pressão a fim de proporcionar cloridrato de R-2-[(4'-isobutilfenil)]-N-[2-(dimetilaminoetil)aminocarbonilmetil]-propionamida (0,68 g; 2,04 mmoles), como um óleo amarelo pálido.

$$[\alpha]_{\text{D}} = -25 \text{ (c = 0,5; CH}_3\text{OH)}.$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,24 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 6,10 (bs, 1H, CONH); 3,55 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 2,45 (d, 2H, $J = 7\text{ Hz}$); 2,35 (m, 2H); 2,18 (s, 6H); 1,85 (m, 1H); 1,52 (d, 3H, $J = 7\text{ Hz}$); 0,90 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$).

Exemplo 10:

(R)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida

Uma suspensão de ácido (R) 2-[2-(2,6-diclorofenilamino)] fenil]propiônico (0,15 g; 0,48 mmoles), DCC (0,173 g; 0,84 mmoles) e HOBZ (0,075 g; 0,56 mmoles) em CH₂Cl₂ (6 ml) é agitada durante 4 h em t.a.; então, uma solução de 3-(dimetilamino)propilamina (0,06 ml; 0,48 mmoles) em CH₂Cl₂ (5 ml) é adicionada gota a gota. A agitação é continuada durante 18 h em t.a., então, o DCU separado é filtrado e o solvente é removido em baixa pressão. O resíduo é captado com acetonitrila duas vezes, os extratos são combinados, filtrados até eliminar totalmente o DCU e evaporados em

baixa pressão. Purificação através de cromatografia flash (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ a 95:5) proporciona (R)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida (0,141 g; 0,36 mmol; rendimento de 75%), como um óleo transparente.

5 $[\alpha]_D = -30$ ($c = 1$; CH_3OH).

^1H -RMN (D_2O): δ 7,38 (m, 4H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 6,60 (m, 1H + CONH); 4,25 (dd, 2H, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 3$ Hz); 3,30 (m, 2H); 2,35 (m, 2H); 2,10 (s, 6H); 1,65 (m, 2H); 1,65 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

Exemplo 11:

10 As amidas a seguir são obtidas usando-se ácido (R),(R',S')-2-[3-(α -hidroxibenzil)fenil]propionico, ácido 2-[3'-(α -hidroxietil)fenil]propionico e ácido (R),(R',S') 2-[3'-(α -hidróxi, α -metilbenzil)fenil]propionico como material de partida ao invés de ácido (R) 2-[2-(2,6-diclorofenilamino)]fenil]propionico no procedimento do exemplo 10.

15 **(R),(R',S') 2-[3-(α -hidroxibenzil)fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida como um óleo incolor,**

$[\alpha]_D = -24$ ($c = 1$; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,41-7,3 (m, 3H); 7,31-7,14 (m, 6H); 5,75 (s, 1H); 4,02 (bs, 1H, OH); 3,31 (m, 2H); 2,38 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 2,15 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 3,68 (q, 1H, $J = 7$ Hz); 1,4 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

(R),(R',S') 2-[3'-(α -hidróxi, α -metilbenzil)fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida como um óleo incolor,

$[\alpha]_D = -28$ ($c = 1$; CH_3OH).

25 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,41-7,3 (m, 3H); 7,31-7,14 (m, 6H); 4,02 (bs, 1H, OH); 3,31 (m, 2H); 2,38 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 2,15 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 3,68 (q, 1H, $J = 7$ Hz); 1,4 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

(R),(R',S') 2-[3-(α -hidroxietil)fenil]-(3-dimetilaminopropil)-propionamida,

30 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,12 (bs, 1H, CONH); 7,31 (s, 1H); 7,25-7,10 (m, 3H); 5,1 (bs, 1H, OH); 4,7 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 2,91 (m, 2H); 3,65 (s, 6H); 1,73 (m, 2H); 1,30 (m, 6H).

Exemplo 12:

(R),(R',S') 2-[3'-(α -metilbenzil)fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)-propiona-

mida como um óleo amarelo pálido claro (1,2 g; 3,52 mmoles)

$[\alpha]_D = -30$ ($c = 1$; CH_3OH).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,38-7,13 (m, 9H); 6,60 (bs, 1H, CONH); 4,20 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,12 (s, 6H); 1,72 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 1,65 (m, 2H); 1,55 (d, 3H, $J = 7$ Hz)

é preparada usando-se o cloreto de (R),(R',S') 2-[3-(α -metilbenzil)fenil]-propionila no procedimento do exemplo 1 ao invés do cloreto de (R) 2-(4-isobutilfenil)-propionila.

O uso alternativo de cloreto de (R) 2-(3-isopropilfenil)propionila, (R) 2-(3-isobutilfenila), cloreto de (R) 2-[3-estiren-1-il]fenil]propionila, cloreto de (R) 2-[3'-(pent-3-il)fenil]propionila no procedimento do exemplo 1 proporciona:

(R)-2-(3-isopropilfenil)-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,21-7,13 (m, 4H); 6,95 (bs, 1H, CONH); 3,53 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 2,90 (m, 1H); 2,37 (m, 2H); 2,15 (s, 6H); 1,65 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 1,23 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

(R)-2-(3-isobutilfenil)-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida

$[\alpha]_D = -30$ ($c = 1$; CH_3OH).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,21-7,13 (m, 4H); 6,85 (bs, 1H, CONH); 3,53 (m, 1H); 3,25 (m, 2H); 2,48 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 2,30 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,09 (s, 6H); 1,9 (m, 1H); 1,55 (m, 2H); 1,45 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,95 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

(R)-2-[3-(estiren-1-il)fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida

$[\alpha]_D = -31$ ($c = 1$; CH_3OH).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,8-7,13 (m, 9H); 6,95 (bs, 1H, CONH); 5,0 (s, 2H); 3,53 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 2,37 (m, 2H); 2,15 (s, 6H).

(R)-2-[3'-(pent-3-il)fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida

$[\alpha]_D = -28$ ($c = 1$; CH_3OH).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,25 (m, 3H); 7,12 (m, 1H); 7,08 (bs, 1H, CONH); 3,65 (m, 1H); 3,5-3,13 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,55 (s, 6H); 2,35 (m, 1H); 1,95 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,50 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,76 (t, 6H, $J = 7$ Hz).

(R)-2-[(3-benzoil)fenil]-N-(3-dietilaminopropil)-propionamida

$[\alpha]_D = -11,5$ ($c = 3$; CH_3OH).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,8 (m, 3H); 7,70-7,55 (m, 3H); 7,50-7,28 (m, 3H); 7,25 (bs, 1H, CONH); 3,75 (m, 1H); 3,50-3,20 (m, 2H); 3,15-2,80 (m, 6H); 2,05 (m, 2H); 1,65 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 1,70-1,53 (m, 3H); 1,50-1,45 (m, 3H).

5 **(R)-2-[(3-benzoil)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)-propionamida**

$[\alpha]_D = -20$ ($c = 1$; CH_3OH).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,88-7,78 (m, 3H); 7,75-7,58 (m, 3H); 7,55-7,46 (m, 3H); 7,25 (bs, 1H, CONH); 3,62 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 2,35 (m, 2H); 2,12 (s, 6H); 1,68-1,53 (m, 5H).

10 **Exemplo 13:**

Cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-3-(guanidinilpropil)propionamida

Cloridrato de (R) 2-[(4-isobutilfenil)-N-3-(aminopropil)própio-
namida do exemplo 5 é convertido em amina livre e tratado com cloreto de
isotiorônio de acordo com o procedimento de Bodanszky. M. e outros (J.
15 Am. Chem. Soc., 86, 4452, 1964) a fim de se obter cloridrato de (R) 2-(4-
isobutilfenil)-N-3-(guanidinilpropil)propionamida.

Mp.p de 142-146 °C;

$[\alpha]_D = -24$ ($c = 1$; CH_3OH).

20 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O): δ 7,2 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,1 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 6,8
(bs, 1H, CONH); 3,6 (q, 1H, $J = 7$ Hz); 3,55 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,4 (d, 2H,
 $J = 7$ Hz); 2,0-1,8 (m, 3H); 1,5 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,9 (d, 6H, $J = 7$ Hz).

Uso alternativo no mesmo procedimento do sal de cloridrato de
metil éster de ácido N-hidróxi-carbamidotiólico e do metil éster de ácido N-
amino-carbamidotiólico proporciona:

25 **(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(hidroxiguanidinil)propil]propionamida.HCl**

(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(aminoguanidinil)propil]propionamida.HCl

Exemplo 14:

(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(imidazolin-2-il)aminopropil]propionamida

30 O cloridrato de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-3-(aminopropil)propiona-
mida (veja exemplo 5) é convertido na amina livre e tratado com iodohidrato
de 2-metiltio-2-imidazolina (reagente comercial) de acordo com o procedi-
mento citado acima de Bodanszky (J. Am. Chem. Soc., 86, 4452, 1964) a fim

de proporcionar (R) 2-(4'-isobutilfenil)-N-[3-(imidazolin-2-il)aminopropil]propionamida.

M.p de 155-168 °C;

$[\alpha]_D = -15$ (c = 1; CH₃OH).

5 ¹H-RMN (D₂O): δ 7,2 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,1 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,8 (bs, 1H, CONH); 3,6 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,55 (m, 2H); 3,40 (s, 4H); 2,90 (m, 2H); 2,35 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,0-1,8 (m, 3H); 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz); 1,0 (d, 6H, J = 7 Hz).

O uso de 2-metiltio-tetrahidropirimidina no procedimento acima
10 proporciona: (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(tetrahidropirimidin-2-il)aminopropil]propionamida.

¹H-RMN (D₂O): δ 7,2 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,1 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,8 (bs, 1H, CONH); 3,6 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,55 (m, 2H); 3,40 (s, 4H); 2,90 (m, 2H); 2,35 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,0-1,8 (m, 5H); 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz); 1,0 (d,
15 6H, J = 7 Hz).

Exemplo 15:

(R),(S') 2-(4-isobutilfenil)-N-[(1-carbóxi-4-amino)-butil]propionamida

Uma solução de cloreto de (R) 2-(4-isobutilfenil)propionila (0,54 g; 2,42 mmoles) em CH₂Cl₂ (10 ml) é lentamente adicionada gota a gota a
20 uma suspensão de cloridrato de metil éster de 5-BOC-ornitina (0,69 g; 2,42 mmoles) e trietilamina (0,68 ml; 4,84 mmoles) em CH₂Cl₂ a 25 °C. A mistura é mantida sob agitação durante a noite em t.a., então, diluída com água (10 ml). A fase orgânica é separada e lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (10 ml), seca sobre Na₂SO₄ e evaporada a fim de se obter um pro-
25 duto bruto, o qual é purificado através de cromatografia flash (eluente CHCl₃/CH₃OH a 9:1) a fim de proporcionar metil éster de (R),(S) 2-(4-isobutilfenil)propionil-(5-BOC)ornitina como um óleo transparente (0,6 g; 1,4 mmol). Tratamento do referido composto com HCl a 3N (8 ml) durante 18 horas em t.a., seguido por evaporação de solvente proporciona cloridrato de
30 (R),(S') 2-(4-isobutilfenil)-N-[(1-metoxycarbonil-4-amino)butil]propionamida (0,41 g; 1,25 mmol).

A uma solução do referido cloridrato em dioxano, NaOH a 4N

(0,625 ml; 2,5 mmoles) é adicionado em t.a. A mistura é agitada durante a noite e evaporada até secagem em baixa pressão. O resíduo é captado com EtOAc (15 ml); a fase orgânica é lavada com uma solução saturada de NaCl (2 x 15 ml) e seca sobre Na₂SO₄. Evaporação de AcOEt proporciona (R),(S') 2-(4-isobutilfenil)-N-[(1-carbóxi-4-amino)butil]propionamida como um sólido branco.

p.f. acima de 240 °C;

$[\alpha]_D = -29$ (c = 0,5; CH₃OH).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 7,3 (d, 2H); δ 7,1 (d, 2H); 6,25 (bs, 1H, CONH); 4,20 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 2,5 (d, 2H); 1,9 (m, 1H); 1,8 (m, 4H); 1,6 (d, 3H); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

Cloridrato de (R),(S') 2-(4'-isobutilfenil)-N-(1-carbóxi-5-aminopentil)próprionamida

Preparado usando-se o derivado de (L)-lisina correspondente ao invés do derivado de ornitina.

$[\alpha]_D = -28,3$ (c = 1; CH₃OH).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,62 (bs, 1H, COOH); 8,25 (d, 1H, CONH, J = 8 Hz); 7,75 (bs, 3H, NH₃⁺); 7,25 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,06 (d, 2H, J = 8 Hz); 4,15 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 2,38 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,92-2,78 (m, 1H); 1,70-1,38 (m, 4H); 1,35 (d, 3H, J = 7 Hz); 1,20 (m, 2H); 0,92 (d, 6H, J = 7 Hz).

Exemplo 16:

(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[(N'-metil,N'2-hidroxietil)-aminoetóxi]propionamida

Uma solução de cloreto de (R) 2-(4-isobutilfenil)propionila (0,42 g; 1,875 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) é lentamente adicionada gota a gota a uma solução de 0,85 g (3,75 mmoles) de 2-(aminaóxi)-N-metil-N-(2-hidroxietil)etilamina em CH₂Cl₂ (10 ml) a 25 °C. A mistura é mantida sob agitação em temperatura ambiente durante 3 horas e, então, diluída com H₂O (10 ml). As duas fases são, então, agitadas e a fase orgânica é separada, lavada com água (5 ml), seca sobre Na₂SO₄ e evaporada a fim de proporcionar 0,59 g (1,43 mmol) de (R) 2-(4-isobutilfenil)-N-2-[(N'-metil,N'2-

hidroxietil)-aminoetóxi]propionamida como um óleo.

$[\alpha]_D = -35$ ($c = 1$; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,25 (m, 4H); 6,15 (bs, 1H, CONH); 4,67 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,40 (m, 2H); 2,75 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,55 (d, 2H, $J = 7$ Hz);
 5 2,35 (bs, 1H, OH); 2,42 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,21 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 1,53 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 1,00 (d, 6H, $J = 7$ Hz).

Exemplo 17:

R-Z-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[4-dimetilamino-2-butilil]propionamida

R(-)Ibuprofeno (0,34 g; 1,65 mmol) é dissolvido em CH_2Cl_2 seco;
 10 DCC (0,37 g; 1,8 mmoles) e HOBZ (0,24 g; 1,78 mmoles) são adicionados e a solução é deixada em t.a. sob agitação durante 3 horas. N,N-dimetilbutin-2-il-1,4-diamina (0,2 g; 1,78 mmoles) dissolvida em CH_2Cl_2 seco (2 ml) é adicionada à solução e a mistura resultante é agitada durante a noite. Após 18 h, DCU é filtrado e o filtrado é diluído com CH_2Cl_2 , lavado com sol. sat. de
 15 NaHCO_3 (2 x 10 ml), água (2 x 10 ml) e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e evaporado sob vácuo a fim de proporcionar um resíduo bruto oleoso vermelho. A purificação seguinte através de cromatografia flash proporciona R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[4-(dimetilamino)-2-butilil]propionamida como um óleo amarelo (0,347 g; 1,155 mmol).

20 $[\alpha]_D = +4,4$ ($c = 0,5$; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,15-7,10 (m, 2H); 7,09-7,05 (m, 2H); 5,45 (bs, 1H, CONH); 4,05 (m, 2H); 3,55 (m, 1H); 3,15 (s, 2H); 2,47 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 2,22 (s, 6H); 1,85 (m, 1H); 1,48 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,91 (d, 6H, $J = 7$ Hz).

Exemplo 18:

R-Z-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[4-(dimetilamino)-2-butenil]propionamida

R-Z-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[4-dimetilamino-2-butilil]propionamida do exemplo 17 (0,08 g; 0,27 mmol) é dissolvida em EtOH abs. (5 ml) e Paládio sobre carbonato de cálcio a 5% (catalisador de Lindlar; 0,08 g) é adicionado. A mistura é hidrogenada sob pressão atmosférica em t.a. durante 2 h,
 30 então, é filtrada sobre uma almofada de Celite. A torta no filtro é profundamente lavado com EtOH, o filtrado é evaporado sob vácuo a fim de proporcionar R-Z-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[4-(dimetilamino)-2-butenil]propionamida pura

como um óleo amarelo pálido (0,07 g; 0,23 mmoles).

$[\alpha]_D = -26,5$ ($c = 1,1$; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,20-7,12 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,10-7,05 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,95 (bs, 1H, CONH); 5,67-5,55 (m, 2H); 3,93-3,85 (m, 2H); 5,02 (m, 1H); 3,05 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 2,47 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 2,25 (s, 6H); 1,93 (m, 1H); 1,55 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,95 (d, 6H, $J = 7$ Hz).

Exemplo 19:

R-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[4-(dimetilaminometil)fenil]propionamida

R(-)Ibuprofeno (0,31 g; 1,5 mmoles) é dissolvido em cloreto de tionila (5 ml) e a solução é submetida a refluxo durante 90'. O desaparecimento completo de ácido carboxílico de partida é monitorado através de IR; após esfriar para a temperatura ambiente e extração do solvente através de adições de 1,4-dioxano, o resíduo oleoso é diluído com DMF seca (5 ml) e adicionado gota a gota a uma solução agitada de 4-(N,N-dimetilaminometil) anilina (0,27 g; 1,8 mmol) em DMF seca (3 ml) em temperatura ambiente. A solução é deixada sob agitação durante a noite; o solvente evaporado sob vácuo e o resíduo purificado através de cromatografia flash a fim de proporcionar R-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[4-(dimetilaminometil)fenil]propionamida como um óleo amarelo pálido (0,406 g; 1,2 mmol).

$[\alpha]_D = -98$ ($c = 1$; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,40-7,18 (m, 9H); 3,75 (m, 1H); 3,47 (s, 2H); 2,50 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 2,17 (s, 6H); 1,95 (m, 1H); 1,56 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,94 (d, 6H, $J = 7$ Hz).

Seguindo-se o mesmo procedimento, R-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[4-(dimetilamino)fenil]propionamida foi preparada.

$[\alpha]_D = -131$ ($c = 0,25$; CH_3OH).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,28-7,25 (m, 4H); 7,22-7,15 (m, 2H); 6,83-6,79 (bs, 1H, CONH); 6,73-6,65 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 2,80 (s, 6H); 2,48 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 1,85 (m, 1H); 1,52 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 0,97 (d, 6H, $J = 7$ Hz).

Tabela I

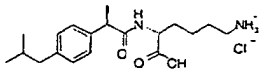
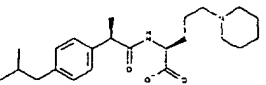
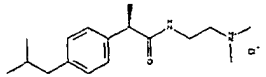
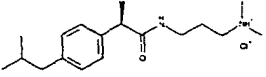
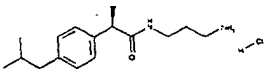
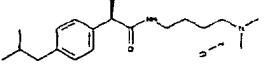
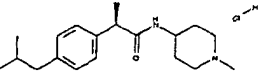
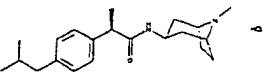
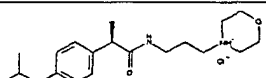
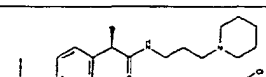
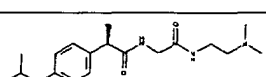
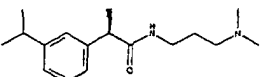
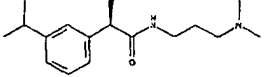
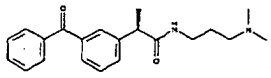
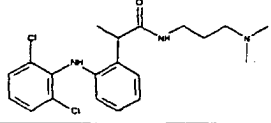
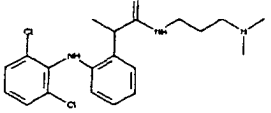
Exemplo	Estrutura	Inibição % de Quimio- taxia de PMNs IL-8 induzida (10 ng/ml)	Inibição % de Quimio- taxia de PMNs C5a induzida (1 ng/ml)
Cloridrato de (<i>R</i>),(<i>S'</i>)-2-(4'-isobutilfenil)-N-(1-carbóxi-5-aminopen- til)propionamida		10^{-8} M 5 ± 8	10^{-5} M 49 ± 3
Sal de sódio de (<i>S'</i>),(<i>R</i>)-2-(4- isobutilfenil)-N-[1-carbóxi-4-(1- piperidinil)butil]propionamida		56 ± 9	33 ± 15
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- N-(2-dimetilaminoetil)propionamida		56 ± 13	62 ± 12
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- N-(3-dimetilaminopropil)-própio- namida		51 ± 15	65 ± 14
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- N-(3-aminopropil)propionamida		2 ± 7	84 ± 8
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- N-(4-dimetilaminobutil)propiona- mida		34 ± 6	55 ± 8
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- N-(1-metil-piperidin-4-il)própio- namida		4 ± 9	48 ± 8
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- N-(exo-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]]oct-3-il)propionamida		3 ± 8	57 ± 6
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- N-3-(N-morfolinilpropil)propiona- mida		55 ± 12	24 ± 11
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- N-3-(1-piperidinilpropil)propi- onamida		46 ± 8	76 ± 6
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutil)fenil- N-[2-(dimetilaminoetil)amino-car- bonilmetil]propionamida		31 ± 6	68 ± 4
(<i>R</i>)-2-(3-isopropilfenil)-N-3-(dime- tilaminopropil)propionamida		48 ± 2 ($c = 10^{-6}$ M)	42 ± 18
(<i>R</i>)-2-(3-isopropilfenil)-N-3-(dime- tilaminopropil)-propionamida		5 ± 6	42 ± 18

Tabela I

Exemplo	Estrutura	Inibição % de Quimio- taxia de PMNs IL-8 induzida (10 ng/ml)	Inibição % de Quimio- taxia de PMNs C5a induzida (1 ng/ml)
(<i>R</i>)-2-(3-benzoilfenil)-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida		53 ± 8	56 ± 2
(<i>R</i>)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)-propionamida		58 ± 5 (c = 10 ⁻⁶ M)	41 ± 2
(<i>R</i>)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)propionamida		1 ± 13	41 ± 2

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida e
5 sal cloridrato do mesmo;

cloridrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-3-(1-piperidinil-1il-propil)
propionamida;

cloridrato de (R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(4-dimetilaminobutil)própi-
onamida;

10 (R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(3-N-morfolinilpropil)propionamida e sal
cloridrato do mesmo;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(2-dimetilaminoetil)propionamida e sal
cloridrato do mesmo;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(exo-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-
15 2-[(4-isobutil(fenil)-propionamida e sal cloridrato do mesmo;

cloridrato de (R)-2-(4'-isobutil)fenil-N-[2-(dimetilaminoetil)amino-
carbonilmetil]propionamida;

(R)-2[2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil]-N-(3-
dimetilaminopropil)propionamida;

20 (R)-2-[(3-isopropil)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida;

(R)-2-[(3-benzoil)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida;

cloridrato de (R)-2-(4-isobutil)fenil-N-(1-metil-piperidin-4-
il)propionamida;

(R)-2-(3-isobutil)fenil-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida;

25 cloridrato de (R)-2-(4-isobutil)fenil-N-[2-(4-metil-piperidin-1-
il)etil]propionamida;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-
il)propil]propionamida e sal cloridrato do mesmo;

cloridrato de (R)-2-(4-isobutil)fenil)-N-(3-N-
30 tiomorfolinilpropil)propionamida;

(R),(S')-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(1-carbóxi-4-
aminobutil)propionamida;

(R),(R',S')-2-[3-(α -metil)benzil]fenil-N-(3-dimetilaminopropil) propionamida;

(R)-2-[3-(pent-3-il)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(3-guanidilpropil)propionamida e sal cloridrato do mesmo;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(3-hidróxi-guanidil)propil]propionamida e sal cloridrato do mesmo;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(3-amino-guanidil)propil]propionamida e sal cloridrato do mesmo;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[3-(2-amino-2-imidazolina)propil]própio-
namida;

(R),(R',S')-2-[3-(α -hidroxibenzil)fenil]-N-3-(dimetilaminopropil)-
propionamida;

(R),(R',S')-2-[3-(α -hidróxi, α -metilbenzil)fenil]-N-3-
(dimetilaminopropil)-propionamida;

(R),(R',S')-2-[3-(α -hidroxietil)fenil]-(3-dimetilaminopropil)-
propionamida;

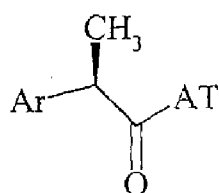
(R) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(tetrahidropirimidin-2-il)aminopropil]
propionamida;

(R),(S)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-(1-carbóxi-2-dimetilaminoetil)pro-
pionamida sal de sódio;

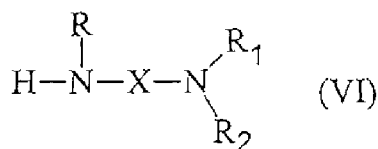
(R)-2-(4-isobutil)fenil]-N-[(N-metil,N-(2-hidroxietil)-
aminoetóxi]propionamida;

cloridrato de (R)-2-(4-isobutil)fenil]-N-[(N-
morfolin)etil]propionamida.

2. Processo para preparação de compostos, como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende a reação de um composto de fórmula (V) com uma amina que apresenta a fórmula (VI):



(V)



(VI)

sendo que

AT é um resíduo de ativação do grupo carbóxi do ácido R-2-
arilpropiónico,

Ar é um grupo selecionado dentre 4-isobutilfenila, 2- (2,6-dicloro-
5 fenil-amino)-fenila, ou um fenila substituída na posição 3 com um grupo se-
lecionado do grupo que consiste em benzoila, isopropila, isobutila, pent-3-ila,
1-feniletilen-1-ila, a-metilbenzila, a-hidroxibenzila e a-hidroxietila,

R representa hidrogênio, e

X, em conjunto com o átomo de nitrogênio do grupo omega ami-
10 no ao qual está ligado, e com o grupo R₁, formam um anel monocíclico ou
policíclico de 3 a 7 membros não aromático, sendo que o átomo de nitrogê-
nio apresenta um substituinte R₂, sendo que R₂ representa hidrogênio ou um
grupo C₁-C₄ alquila.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que con-
15 têm um composto, como definido na reivindicação 1, em mistura com um
veículo farmaceuticamente aceitável.