



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

(21) PI 1106472-2 A2



* B R P I 1 1 0 6 4 7 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 29/11/2011
(43) Data da Publicação: 15/04/2014
(RPI 2258)

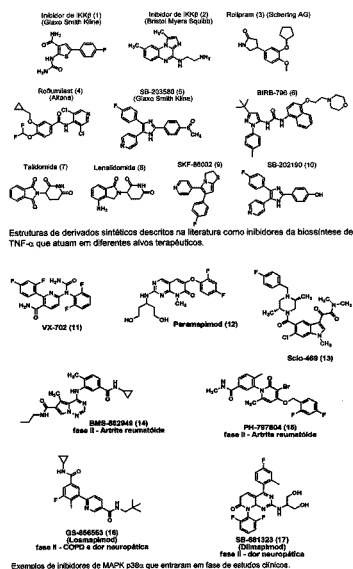
(51) *Int.Cl.*:
C07D 235/00
C07D 231/38
A61K 31/437
A61K 31/4155
A61P 29/00
C07C 251/86

(54) **Título:** COMPOSTOS N-GLICINIL-N-ACILIDRAZÔNICOS HETEROCÍCLICOS, PROCESSO DE SÍNTESE, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODO DE TRATAMENTO

(73) **Titular(es):** Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ

(72) **Inventor(es):** Ana Luisa Palhares de Miranda, Carlos Alberto Manssour Fraga, Cleverton Kleiton Freitas de Lima, Eliezer Jesus de Lacerda Barreiro, Leandro Louback da Silva, Renata Barbosa Lacerda

(57) **Resumo:** COMPOSTOS N-GLICINIL-N-ACILIDRAZÔNICOS HETEROCÍCLICOS, PROCESSO DE SÍNTESE, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODO DE TRATAM E NTO São descritos novos derivados heterocíclicos apresentando a subunidade N-glicinil-N-acilidrazona que atuam como analgésicos e anti-inflamatórios com ação inibitória, in vitro e in vivo, sobre a produção da citocina pró-inflamatória TNF- α , sendo portanto úteis no tratamento da dor e inflamação aguda e crônica, incluindo: o alívio da hiperalgesia associada à inflamação aguda e crônica em mamíferos, preferencialmente humanos; também são descritas composições farmacêuticas contendo os referidos compostos e processos para sua preparação.



COMPOSTOS N-GLICINIL-N-ACILIDRAZÔNICOS
HETEROCÍCLICOS, PROCESSO DE SÍNTESE, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS E MÉTODO DE TRATAMENTO

5

Relatório Descritivo

Campo da Invenção

A presente invenção é relacionada a derivados heterocíclicos apresentando a subunidade N-glicinil-N-acilidrazona. Mais particularmente, a presente invenção relaciona-se com derivados (E)-N'-(W-benzilideno)-2-(3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amino)acetoidrazidas, substituídos ou não, e seus isósteros, a um processo para sua preparação, a composições farmacêuticas contendo os mesmos e a seu uso como agentes terapêuticos anti-inflamatórios e analgésicos inibidores da produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), particularmente no tratamento de doenças inflamatórias crônicas.

Antecedentes da Invenção

Citocinas são proteínas solúveis hormônio-*like* que permitem a comunicação entre as células e o ambiente externo. É um termo abrangente que inclui linfocinas, monocinas, interleucinas, fatores estimuladores de colônia, interferons (IFNs), fator de necrose tumoral (TNF) e quimiocinas (Tayal, V.; Kalra, B. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, 579, 1.).

Na resposta imune primária que ocorre em resposta a uma infecção ou lesão, os macrófagos produzem citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 e interferon γ , que desempenham papéis importantes na manutenção do processo inflamatório associado. As citocinas possuem muitas funções no organismo, tais como mediar e regular a imunidade, o aparecimento da resposta inflamatória e hematopoiese, mas o maior grupo de citocinas está envolvido na proliferação e diferenciação celular (McInnes, I. B.; Schett, G. *Nat. Rev. Immunol.* **2007**, 7, 429.).

As citocinas são secretadas pelas células brancas do sangue e também por uma variedade de outras células do corpo (fibroblastos, células endoteliais, células epiteliais, etc) em resposta a estímulos indutores, e não são expressas constitutivamente.

As citocinas pró-inflamatórias são altamente expressas nos tecidos lesionados e são induzidas quando os macrófagos são expostos a endotoxinas de bactérias gram-negativas. Portanto, os inibidores da síntese de citocinas impedem a resposta imune a estímulos invasivos.

5 A produção de citocinas pró-inflamatórias, e.g. TNF- α , IL-1 β e IL-6, é peça chave nas doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatoide (AR), doença de Crohn, psoríase e asma. Além das doenças inflamatórias, há evidências da participação das citocinas em outras doenças, incluindo insuficiência cardíaca, retinopatias isquêmicas e no desenvolvimento da
10 resistência à insulina na diabetes (Moller, D. E. *Trends Endocrinol. Metab.* **2000**, *11*, 212.).

Devido às inúmeras possíveis aplicações clínicas para inibidores de citocinas, como doenças inflamatórias, câncer, imunoterapia, doenças ósseas, doenças metabólicas, cicatrização de feridas, terapia antiviral, entre outras,
15 muitas indústrias farmacêuticas tem investido no desenvolvimento de moléculas ativas por via oral capazes de atuar em alvos moleculares envolvidos na regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias.

O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)

20 A família do fator de necrose tumoral está envolvida principalmente na regulação da proliferação celular e apoptose, mas o TNF- α tem também propriedades pró-inflamatórias, orquestrando uma série de eventos relacionados à gênese e manutenção da resposta inflamatória. A forma precursora do TNF- α , o TNF- α ligado à membrana celular (TNFm ou pró-TNF),
25 é expressa como um polipeptídeo de 26 kD na superfície celular de macrófagos ativados e linfócitos, bem como outros tipos de células (endotélio). A transcrição do gene do TNF- α é regulada de forma complexa por múltiplos fatores de transcrição como o fator nuclear κ B (NF- κ B), AP-1, NFIL-6 e NFAT. A via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK p38)
30 também tem papel crítico na produção do TNF- α (Campbell, I. K.; Roberts, L. J.; Wicks, I. P. *Immunol. Cell Biol.* **2003**, *81*, 354.).

A síntese do TNF- α é regulada através do controle da estabilidade do RNA mensageiro, permitindo respostas rápidas a estímulos externos como o

lipopolissacarídeo (LPS), um componente estrutural da parede de bactérias gram-negativas. A presença de elementos ricos em adenilato-uridilato na região 3'-UTR do RNA mensageiro do TNF- α tem papel principal na repressão pós-transcricional, sendo alvo para rápida degradação ou inibição da tradução.

5 A via de sinalização da MAPK p38 é a principal via de sinalização que estabiliza o TNF- α através dos elementos ricos em adenilato-uridilato na região 3'-UTR (Dumitru, C.D., Ceci, J.D., Tsatsanis, C., Kontoyiannis, D., Stamatakis, K., Lin, J.-H., Patriotis, C., Jenkins, N.A., Copeland, N.G., Kollias, G., *et al. Cell* **2000**, *103*, 1071.).

10 O TNF ligado à membrana é posteriormente clivado por uma metaloprotease, a enzima conversora de TNF- α (TACE), que libera a forma solúvel do TNF- α , um polipeptídeo de 17 kD. A inibição da TACE como um meio de reduzir os níveis de TNF- α solúvel é uma estratégia que vem sendo estudada por diversos grupos de pesquisas para o tratamento de doenças
15 inflamatórias e vários compostos encontram-se em fase de estudos pré-clínicos e clínicos (Moss, M. L.; Sklair-Tavron, L.; Nudelman, R. *Nat. Clin. Prac. Rheumatol.* **2008**, *4*, 300.).

Outra abordagem que pode ser explorada para a inibição do TNF- α é a inibição da biossíntese da sua forma precursora, o TNFm ou pró-TNF, através
20 de compostos que inibam a ativação do fator nuclear κ B, um fator de transcrição que leva a produção de RNA para a tradução de proteínas, as quais incluem muitas citocinas pró-inflamatórias, como os inibidores de IKK β (1) e (2), inibidores de fosfodiesterase (PDE), especificamente inibidores de PDE4 (rolipram (3) e roflumilaste (4) os quais são capazes de diminuir o acúmulo do
25 RNAm para o TNF- α), inibidores de MAPK p38 (SB-203580 (5) e BIRB-796 (6)) e análogos da talidomida (7), como a lenalinomida (8) (Figura 1).

As respostas biológicas do TNF- α são mediadas por dois receptores estruturalmente distintos na superfície celular, o tipo I (TNFR1 ou p55/p60) e o tipo II (TNFR2 ou p75/p80). O TNF- α secretado se liga tanto no receptor do tipo
30 I quanto no receptor do tipo II, enquanto que o TNF- α ligado à membrana se liga principalmente no receptor tipo II. A enzima conversora de TNF- α (TACE) também pode clivar tanto o receptor do tipo I quanto no receptor do tipo II gerando receptores solúveis de TNF- α . Logo os receptores de TNF- α existem

tanto como uma forma ligada à membrana, onde modulam os efeitos fisiopatológicos do TNF- α , e como uma forma solúvel, que pode se ligar e neutralizar as ações do TNF- α (Campbell, I. K.; Roberts, L. J.; Wicks, I. P.; *Immunology and Cell Biology* **2003**, 81, 354-366.).

5 Ambos os receptores de TNF- α , TNF-R1 e TNF-R2, podem ativar as vias de transdução do NF- κ B, através da ativação das proteínas I κ B kinase e proteína kinase C (PKC), e das MAPK 's promovendo uma variedade de respostas celulares (Locksley, R. M.; Killeen, N.; Lenardo, M. J.; *Cell* **2001**, 104, 487.). Para o complexo de sinalização TNF-R1, a ativação do receptor leva ao
10 recrutamento das proteínas citoplasmáticas adaptadoras ou sinalizadoras RIP (*receptor integrating protein*) e TRAF-2 (*TNF receptor-associated factor*) através da TRADD (*TNF receptor associated death domain protein*) que finalmente leva à ativação de caspase e morte celular. A RIP é uma serina/treonina kinase crucial para a ativação do NF- κ B enquanto a TRAF-2
15 ativa as MAP kinases (Declercq, W.; Vanden Berghe, T.; Vandenabeele, P.; *Cell* **2009**, 138, 229-232; Chan, F. K. M.; Siegel, R. M.; Lenardo, M. J.; *Immunity* **2000**, 13, 419-422.)

A produção elevada de TNF- α está associada a uma série de condições patológicas de origem auto-imune e inflamatória a exemplo da doença de
20 Crohn, psoríase e artrite reumatoide (AR). Nestas doenças o TNF- α modula processos como ativação de células imunes, proliferação, apoptose e regulação da migração de leucócitos. Especificamente, o TNF- α está envolvido nos mecanismos da inflamação e destruição da articulação na artrite reumatoide (AR). Grandes quantidades de TNF- α são detectadas nas
25 membranas sinoviais de pacientes com AR nas fases aguda e crônica da doença (Feldmann, M. *Nat. Rev. Immunol.* **2002**, 2, 364.).

Terapias com agentes biológicos anti-TNF- α tem sido determinantes para a validação do TNF- α como um alvo terapêutico para AR, já que estes agentes tem se mostrado eficazes na melhora das manifestações clínicas e na
30 progressão de danos, tanto em pacientes com AR quanto em modelos animais de artrite (Toussiot, E.; Wendling, D. *Expert Opin. Pharmacother.* **2004**, 5, 581.).

As principais inovações para o tratamento da artrite consistem no emprego de fármacos como o Enbrel[®] (etanercepte), fabricado pelos laboratórios Wyeth; Remicade[®] (infliximabe), dos laboratórios Schering-Plough; e mais recentemente do Humira[®] (adalimumabe) da Abbott, todos inibidores da
5 ação do TNF- α . Enquanto o infliximabe e o adalimumabe são anticorpos monoclonais recombinantes que se ligam apenas TNF- α , o etanercepte é uma proteína de fusão do receptor solúvel de TNF que se liga tanto ao TNF- α como ao TNF- β (McInnes, I. B.; Schett, G. *Nat. Rev. Immunol.* **2007**, 7, 429.).

Todos os três agentes anti-TNF são aprovados para o tratamento da
10 artrite reumatoide e Doença de Crohn. Entretanto, somente o etanercepte foi aprovado para a artrite crônica juvenil uma vez que o TNF- β está elevado nos tecidos inflamados nesta doença.

Embora todos os inibidores de TNF- α resultem na melhora clínica de cerca de 70% dos pacientes com AR, inclusive em alguns pacientes que não
15 respondem às terapias convencionais, a maioria dos pacientes só apresentam uma melhora limitada com o uso desses agentes. Além disso existem problemas comuns relacionados com a administração parenteral desses fármacos, como reações locais no sítio da administração. Além disso, são descritos o aparecimento de efeitos colaterais graves como sepse bacteriana,
20 tuberculose e outras infecções oportunistas, esclerose múltipla e lúpus (Campbell, I. K.; Roberts, L. J.; Wicks, I. P. *Immunol. Cell Biol.* **2003**, 81, 354.). Assim, as maiores contra-indicações para o uso de agentes anti-TNF incluem tuberculose não previamente tratada, infecções pulmonares e esclerose múltipla.

25 A aprovação destes fármacos, advindos de processos biotecnológicos, comprova a eficácia de estratégias terapêuticas baseadas na modulação do TNF- α . Com isto cresce a necessidade de se identificar novos mecanismos para a modulação do TNF- α , diferentes dos fármacos supracitados, haja vista o alto custo de produção destes fármacos em comparação com micromoléculas
30 resultantes de estratégias da química medicinal tradicional. Além do alto custo, há desvantagens como a impossibilidade de administração oral, o aumento de reações de hipersensibilidade e comprometimento do sistema imune através do uso continuado dos anticorpos monoclonais anti-TNF licenciados para uso em

humanos (*i.e.* Enbrel[®], Remicade[®], Humira[®]) (Palladino, M. A.; Bahjat, F. R.; Theodorakis, E. A.; Moldawer, L. L. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 736-746.).

A Proteína Quinase Ativada por Mitógeno p38 (MAPK p38)

5 A MAPK p38 é uma proteína quinase ativada por estresse que modula respostas a fatores de estresse celular tais como luz ultravioleta e choque osmótico. A MAPK p38 é um polipeptídeo de 38 kD (p38) que pertence a uma família de quatro isoformas (α , β , γ , δ). Esta família pode ser dividida em dois grupos com base na habilidade de resposta a diferentes estímulos, p38 α/β e
10 p38 γ/δ (Korb, A.; Tohidast-Akrad, M.; Cetin, E.; Axmann, R.; Smolen, J.; Schett, G. *Arthr. Rheum.* **2006**, *54*, 2745.). Todas as isoformas são ativadas por fosforilação dual nos resíduos Thr180 e Tyr182. Esta fosforilação induz uma alteração conformacional na proteína, permitindo que o ATP e o substrato se liguem. A proteína quinase necessária para a fosforilação de MAPK p38
15 depende do estímulo e tipo celular. A MKK3 e MKK6 fosforilam a MAPK p38 poucos minutos após a exposição a diversos estímulos ativadores. A duração da fosforilação é crucial na regulação do destino celular, a fosforilação sustentada é frequentemente associada com a indução de apoptose, ao contrário, a fosforilação transitória pode ser associada com sobrevivência
20 celular induzida por fator de crescimento. A duração de sinalização é controlada por fosfatases, incluindo a proteína fosfatase 1, a proteína fosfatase 2A ou MAPK fosfatases. Estas enzimas podem ser ativadas pela MAPK p38 fosforilada, criando um *feedback* negativo que regula as ações da MAPK p38 ativa (Cuadrado, A.; Nebreda, A. R. *Biochem. Journal* **2010**, *429*, 403.).

25 As quatro isoformas de MAP quinases p38 são codificadas por genes diferentes e tem diferentes padrões de expressão tecidual, com a p38 α sendo expressa em níveis significativos na maioria dos tipos de célula, enquanto os outros parecem ser expressos de uma forma mais tecido-específica, por exemplo, p38 β no cérebro, p38 γ no músculo esquelético e p38 δ em glândulas
30 endócrinas. Os membros da família p38 tem sobreposição de especificidades de substrato, embora algumas diferenças tenham sido relatadas, com substratos particulares sendo melhor fosforilados por p38 α e p38 β do que por p38 γ e p38 δ ou vice-versa. Análises de tecido sinovial extraído de pacientes

com AR sugere que as isoformas α e γ são produzidas em excesso no tecido inflamado e podem ser os alvos preferenciais de intervenção na doença (Korb, A.; Tohidast-Akrad, M.; Cetin, E.; Axmann, R.; Smolen, J.; Schett, G. *Arthr. Rheum.* **2006**, *54*, 2745.).

5 Há mais de 20 anos o laboratório farmacêutico Smith Kline & French desenvolveu uma nova classe de derivados piridinilimidazólicos, e.g. SKF-86002 (**9**), que mostraram eficácia em modelos animais de doença inflamatória crônica. Esses compostos foram chamados fármacos anti-inflamatórios inibidores da síntese de citocinas (CSAID's) (Boehm, J. C.; Smietana, J. M.;
10 Sorenson, M. E.; Garigipati, R. S.; Gallagher, T. F.; Sheldrake, P. L.; Bradbeer, J.; Badger, A. M.; Laydon, J. T.; Lee, J. C.; Hillegass, L. M.; Griswold, D. E.; Breton, J. J.; ChabotFletcher, M. C.; Adams, J. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3929.). Adicionalmente, na década de 90, John Lee e colaboradores descobriram que o SKF-86002 (**9**) era capaz de suprimir a síntese de IL-1 e
15 TNF- α em monócitos (Lee, J. C.; Laydon, J. T.; McDonnell, P. C.; Gallagher, T. F.; Kumar, S.; Green, D.; McNulty, D.; Blumenthal, M. J.; Heys, J. R.; Landvatter, S. W.; Strickler, J. E.; McLaughlin, M. M.; Siemens, I. R.; Fisher, S. M.; Livi, G. P.; White, J. R.; Adams, J. L.; Young, P. R. *Nature* **1994**, *372*, 739.). Posteriormente, inibidores mais potentes da produção de TNF- α da mesma
20 classe de derivados heterocíclicos, e.g. SB-202190 (**10**), foram descritos como sendo capazes de prevenir a tradução do RNA mensageiro que codificava o TNF- α . Uma proteína que se liga especificamente a esses compostos piridinilimidazólicos foi purificada de extrato de células, e identificada como uma proteína kinase ativada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase* –
25 MAPK). Esta proteína foi identificada independentemente por diferentes grupos e caracterizada cristalograficamente, sendo usualmente chamada de MAPK p38 (Wilson, K. P.; McCaffrey, P. G.; Hsiao, K.; Pazhanisamy, S.; Galullo, V.; Bemis, G. W.; Fitzgibbon, M. J.; Garon, P. R.; Murcko, M. A.; Su, M. S. S. *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 423.).

30 A constatação de que a MAPK p38 desempenhava um papel chave nos processos inflamatórios, incluindo os crônicos, fez com que a inibição da enzima se tornasse uma estratégia terapêutica atraente para o tratamento de diferentes condições patológicas de origem inflamatória. Atualmente vários

inibidores da MAPK p38 encontram-se em fases de estudos clínicos (Goldstein, D. M.; Kuglstatter, A.; Lou, Y.; Soth, M. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2345).

A ativação da MAPK p38 resulta em diversas respostas adaptativas através da fosforilação p38-dependente de resíduos de serina e treonina em uma grande variedade de substratos, principalmente quinases e fatores de transcrição. Os substratos da MAPK quinase p38 incluem proteínas quinases MAPK ativadas (MKs) como MK2, MK3, MK5, bem como várias outras quinases. Acredita-se que o MK2 esteja entre os mais importantes substratos da MAPK p38 na mediação da resposta inflamatória ao estresse celular. Além disso, MAPK p38 ativada aumenta a produção de citocinas por fosforilação direta de fatores de transcrição (por exemplo, ATF2, CREB) e estabilização direta ou indireta (através de quinases inferiores) ou aumento da tradução de RNAm que codificam citocinas pró-inflamatórias (Schett, G.; Zwerina, J.; Firestein, G. *Ann. Rheum. Dis.* **2008**, *67*, 909.).

Inibidores de MAPK p38 tem se mostrado eficazes profilaticamente na redução da gravidade clínica (edema de pata, inflamação, degradação de cartilagem e erosão óssea) em diferentes modelos de artrite em ratos e camundongos. Estes efeitos supressores da doença poderiam também ser vistos em animais tratados terapêuticamente, o que sugere que os inibidores de MAPK p38 tem potencial terapêutico para pacientes com doença bem estabelecida (Thalhamer, T.; McGrath, M. A.; Harnett, M. M. *Rheumatology* **2008**, *47*, 409.).

Essa validação do potencial terapêutico de inibidores da MAPK p38 em doenças inflamatórias levou ao desenvolvimento de um grande número de inibidores, como o BIRB-796 (**6**) (doramapimod®) da Boehringer Ingelheim, que foi um dos primeiros inibidores de MAPK p38 a entrar em fase de estudos clínicos (Regan, J.; Breitfelder, S.; Cirillo, P.; Gilmore, T.; Graham, A. G.; Hickey, E.; Klaus, B.; Madwed, J.; Moriak, M.; Moss, N.; Pargellis, C.; Pav, S.; Proto, A.; Swinamer, A.; Tong, L.; Torcellini, C. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2994.).

Inúmeros inibidores de MAPK p38 α avançaram nas etapas de estudos clínicos (Figura 2). Alguns deles, como o BIRB-796 (**6**) da Boehringer Ingelheim, VX-702 (**11**) da Vertex, o Paramapimod (**12**) da Roche e SCio-469 (**13**), tiveram seus estudos descontinuados devido à falta de eficácia nos estudos clínicos para doença de Crohn e artrite reumatoide ou efeitos adversos

que parecem estar relacionados à estrutura química de alguns agentes em particular e não ao mecanismos de ação desses compostos. Até hoje nenhum efeito tóxico observado foi conclusivamente relacionado à inibição da MAPK p38. Muitos candidatos a fármacos inibidores de MAPK p38 encontram-se em

5 fase de estudos clínicos, como por exemplo: o BMS-582949 (**14**) da Bristol-Myers Squibb, que está em fase 2 para artrite reumatoide; o ARRY-797 (estrutura não divulgada) em fase 2 para dor aguda inflamatória; o ARRY-614 (estrutura não divulgada) em fase 1 para síndrome mielodisplástica; o PH-797804 (**15**) em fase 2 para artrite reumatóide e dor neuropática; o GS-856553

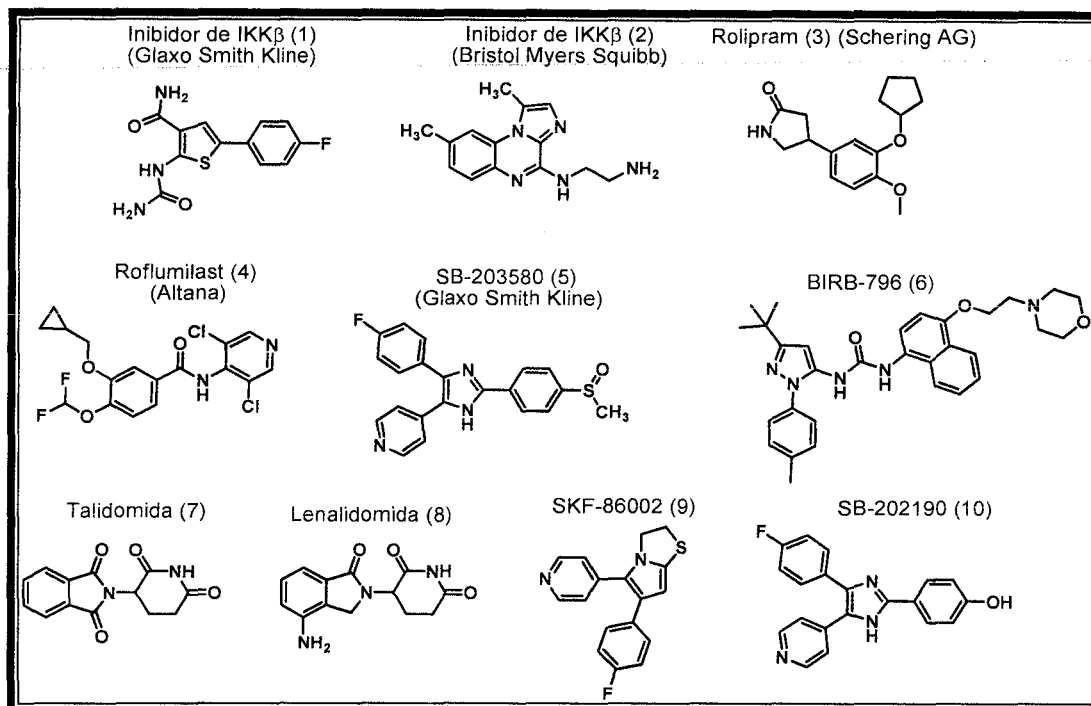
10 (losmapimod (**16**)) em fase 2 para COPD, doença cardiovascular e depressão; e o SB-681323 (diltmapimod (**17**)) em fase 2 para dor neuropática (Goldstein, D. M.; Kuglstatler, A.; Lou, Y.; Soth, M. J.; *J. Med. Chem.* 53, 2345-2353.

Devido à importância da modulação da biossíntese de citocinas pró-inflamatórias como estratégia de intervenção terapêutica no tratamento de

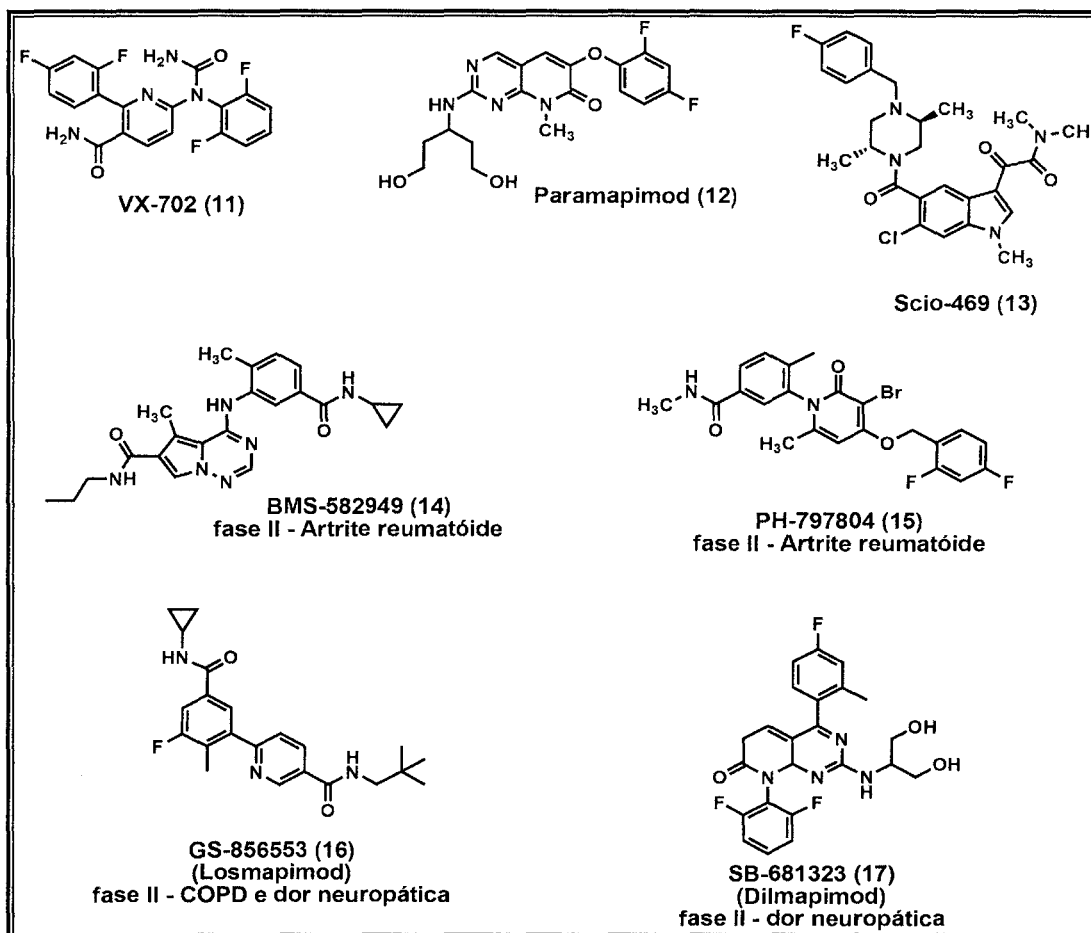
15 diversas doenças de cunho inflamatório, particularmente o TNF- α , cujo potencial terapêutico está validado pelo sucesso do emprego dos fármacos biotecnológicos. E, devido às limitações advindas do uso crônico desses fármacos, como o alto custo de produção e ocorrência de graves efeitos colaterais associados, cresce a necessidade da descoberta de novas

20 micromoléculas capazes de modular a biossíntese dessa citocina. Há anos a via das MAPK's vem emergindo como um alvo promissor para a modulação da produção de citocinas pró-inflamatórias e inúmeras indústrias farmacêuticas vem investindo esforços na tentativa de desenvolvimento de candidatos a fármacos capazes de atuar como inibidores de MAPK p38. Os resultados

25 oriundos dos estudos clínicos com estes inibidores em desenvolvimento para doenças como artrite reumatoide, dor neuropática, entre outras, encorajam a continuidade das pesquisas para a modulação deste importante alvo farmacológico.



Estruturas de derivados sintéticos descritos na literatura como inibidores da biossíntese de TNF- α que atuam em diferentes alvos terapêuticos.



5

Exemplos de inibidores de MAPK p38 α que entraram em fase de estudos clínicos.

Descrição das Figuras

5 Figura 1 - Efeito dos compostos LASSBio-1504 e LASSBio-1506 (100 $\mu\text{mol/Kg}$, via oral) e talidomida (100 $\mu\text{mol/Kg}$, intraperitoneal) na hipernocicepção térmica induzida por carragenina, $n=5-10$ (ratos), * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (Teste t de Student).

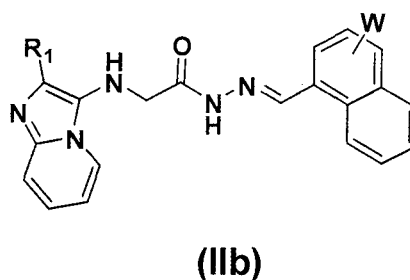
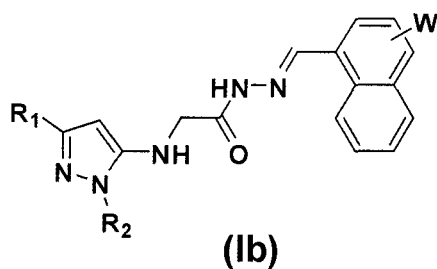
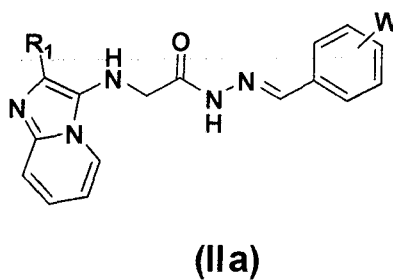
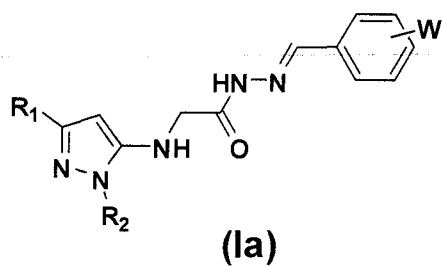
10 Figura 2 - Efeito de LASSBio-1504 e LASSBio-1506 (100 $\mu\text{mol/Kg}$, v.o) sobre os níveis de TNF- α nas patas injetadas com carragenina. Os ratos receberam LASSBio-1504, LASSBio-1506 ou salina e injeção intraplantar de carragenina ou salina 1 h depois. Quatro horas após a injeção intraplantar de carragenina, as patas foram homogeneizadas e o TNF- α no sobrenadante foi determinado por ELISA.

15 Figura 3 - Efeito dos compostos LASSBio-1504, LASSBio-1506 e talidomida (100 $\mu\text{mol/Kg}$, v.o, uma vez ao dia, 1h antes da avaliação da sensibilidade mecânica) no modelo de artrite induzida por mBSA, $n = 5-7$ (camundongos), ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (Teste t de Student).

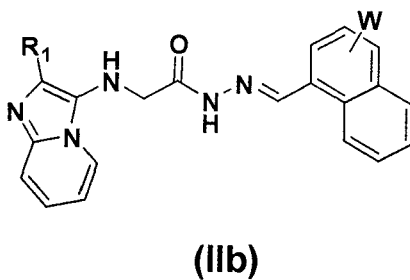
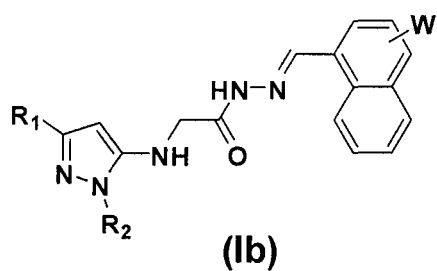
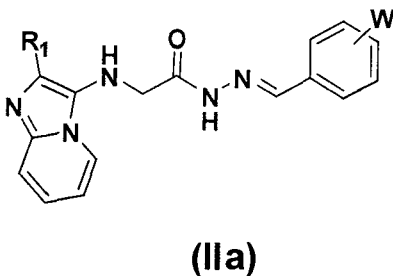
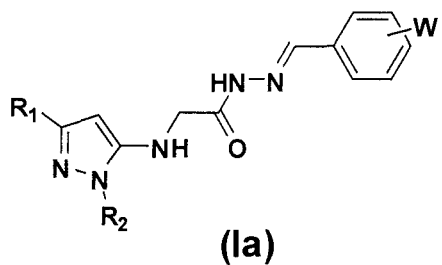
20

Sumário da Invenção

25 O objeto principal da invenção são compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb) pertencentes a família *N*-glicinil-*N*-acilidrazona, assim como, seus derivados, seus isômeros, sais e racematos capazes de serem empregados como anti-inflamatórios e/ou analgésicos com ação sobre a biossíntese de citocinas pró-inflamatórias.



O segundo objeto da presente invenção é o processo de síntese dos compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb), assim como, seus derivados, seus isômeros, sais e seus racematos.



É também objeto da presente invenção uma composição farmacêutica contendo os compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb), assim como, seus derivados, seus isômeros, sais e seus racematos.

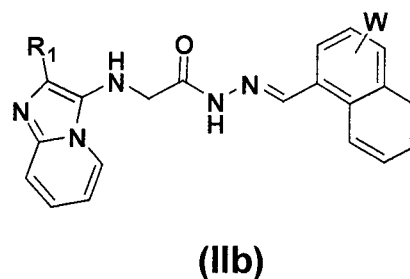
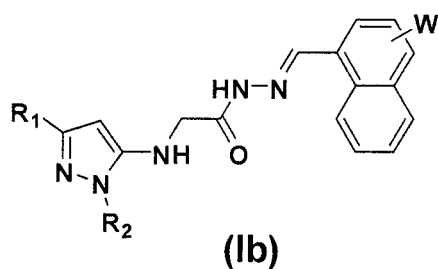
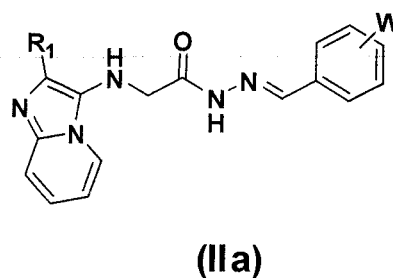
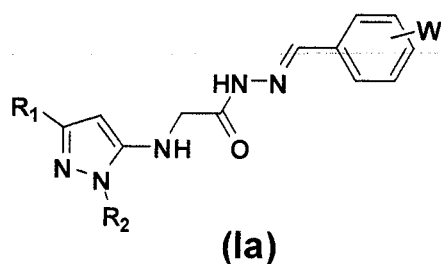
5 Outro objeto da presente invenção é uma composição farmacêutica contendo os compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb), assim como, seus derivados, seus isômeros e seus racematos, sendo empregadas como antiinflamatórias e/ou analgésicos relacionados com a ação sobre a biossíntese de citocinas pró-inflamatórias.

10

O último objeto da presente invenção é o método de tratamento voltado para doenças ou distúrbios relacionado com a biossíntese de citocinas pró-inflamatórias.

15 **Descrição Detalhada**

Os compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb) da família das *N*-glicinil-*N*-acilidrazona, assim como seus derivados, seus isômeros, sais e racematos são capazes de serem empregados como anti-inflamatórios ou
20 analgésicos, tendo também uma ação na biossíntese de citocinas pró-inflamatórias.



Esses compostos além de apresentarem a subunidade *N*-glicinil-*N*-
 acilidrazona, que lhe conferem a caracterização da família química que estão
 inseridos, podem apresentar substituintes distintos em seus radicais, onde **R**₁,
 e **R**₂ podem ser: hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heterociclos, *orto*-
 alquilfenil, *orto*-alcoxifenil, *orto*-alquilsulfonilfenil, *orto*-tioalquilfenil, *orto*-
 alquilsulfoxilfenil, *orto*-fenilsulfonatos, *orto*-fenilsulfonamidas, *orto*-aminofenil,
orto-amidofenil, *orto*-halofenil, *orto*-carboalcoxifenil, *orto*-cianofenil, *orto*-
 nitrofenil, *meta*-alquilfenil, *meta*-alcoxifenil, *meta*-alquilsulfonilfenil, *meta*-
 tioalquilfenil, *meta*-alquilsulfoxilfenil, *meta*-fenilsulfonatos, *meta*-
 fenilsulfonamidas, *meta*-aminofenil, *meta*-amidofenil, *meta*-halofenil, *meta*-
 carboalcoxifenil, *meta*-cianofenil, *meta*-nitrofenil, *para*-alquilfenil, *para*-
 cicloalquilfenil, *para*-alcoxifenil, *para*-alquilsulfonilfenil, *para*-tioalquilfenil, *para*-
 alquilsulfoxilfenil, *para*-fenilsulfonatos, *para*-fenilsulfonamidas, *para*-aminofenil,
para-amidofenil, *para*-halofenil, *para*-carboalcoxifenil, *para*-cianofenil ou *para*-
 nitrofenil;

W é hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-
 cicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-arioxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-
 sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-
 haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano,
orto-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila,

meta-tioxila, meta-arioxila, meta-sulfonas, meta-sulfetos, meta-sulfóxidos, meta-sulfonatos, meta-sulfonamidas, meta-amino, meta-amido, meta-haletos, meta-carboalcoxila, meta-carbotioalcoxila, meta-trihaloalcano, meta-ciano, meta-nitro, para-alquila, para-cicloalquila, para-alcoxila, para-cicloalcoxila, para-
5 *tioxila, para-arioxila, para-sulfonas, para-sulfetos, para-sulfóxidos, para-sulfonatos, para-sulfonamidas, para-amino, para-amido, para-haletos, para-carboalcoxila, para-carbotioalcoxila, para-trihaloalcano, para-ciano ou para-nitro.*

Os compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb), assim como, seus
10 derivados, seus isômeros, sais e racematos são capazes de serem empregados como anti-inflamatórios e/ ou analgésicos em distúrbios ou doenças relacionados com a biossíntese de citocinas pró-inflamatórias em animais mamíferos humanos e não humanos.

As citocinas pró-inflamatórias a que se refere esta invenção, são todas
15 aquelas que atuam no processo de proliferação, diferenciação celular e no processo inflamatório. Sendo ainda mais específico, as citocinas pró-inflamatórias a que se refere esta invenção são as Interleucinas (IL), Fatores de Necrose Tumoral (TNF) e Interferon (INF), compreendendo ainda todas as isoformas que estas citocinas pró-inflamatórias podem apresentar.

20 Os compostos de formula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb), assim como, seus derivados, isômeros, sais e racematos, tem a capacidade de inibir as cascatas de sinalização das proteínas quinases (MAPK) que levam a produção de citocinas pró-inflamatórias.

As proteínas quinases são moléculas sinalizadoras que se caracterizam
25 como fatores na tradução de sinais e propagação da resposta imunológica. E assim como as citocinas, as proteínas quinases apresentam isoformas que induzem o processo de biossíntese de citocinas. Portanto, as isofomas das proteínas quinases também são alvos para os compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb).

30 O processo de produção dos compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb), assim como seus derivados, isômeros, sais e racematos, foram obtidos em bons rendimentos químicos, empregando a metodologia sintética aqui descrita, partindo de compostos comercialmente disponíveis, o que qualifica esta metodologia sintética para utilização industrial.

A síntese dos compostos desta invenção compreende as seguintes etapas:

- A) condensação à carbonila;
- B) substituição nucleofílica à carbonila;
- 5 c) *N*-alquilação;
- D) ciclocondensação;
- E) reação de acoplamento multicomponente

Uma composição farmacêutica pode ser preparada tendo como
10 compostos farmacêuticamente ativos os compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), assim como seus derivados, isômeros, sais e racematos. Tais composições farmacêuticas são usadas no tratamento de doenças e distúrbios em animais mamíferos humanos e não humanos.

A presente composição farmacêutica, além dos compostos
15 farmacêuticamente ativos descritos acima, apresenta compostos farmacêuticamente não ativos como diluentes, dispersantes, edulcorantes, antioxidantes, entre outros conhecidos por um técnico na arte.

As doenças e/ou distúrbios nesta invenção são entendidos como
aqueles relacionados com os processos inflamatórios. Tais doenças e/ou
20 distúrbios estão relacionados mais especificamente com o processo de biossíntese de citocinas pró-inflamatórias tais como as Interleucinas (IL), Fatores de Necrose Tumoral (TNF) e Interferon (INF), compreendendo ainda todas as isoformas que estas citocinas pró-inflamatórias podem apresentar.

As doenças e/ou distúrbios desta invenção, ainda apresentam uma
25 relação com os processos modulados pela proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e suas isoformas, que tem uma variedade de funções, como por exemplo, a indução da biossíntese de citocinas pró-inflamatórias.

O último objeto desta invenção trata-se do método de tratamento de
doenças e/ou distúrbios através da administração dos compostos de fórmula
30 geral (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), assim como seus derivados, isômeros, sais e racematos.

As doenças e/ou distúrbios estão relacionados com os processos inflamatórios, sendo mais específico, com o processo de biossíntese de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, o método de tratamento compreende

doenças e/ou distúrbios relacionados com os processos modulados pela proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK).

Os exemplos seguintes ilustram o processo de síntese e ação farmacológica *in vitro* e *in vivo* de alguns dos derivados dos compostos de fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb), que são objetos desta invenção. Os exemplos seguintes não devem ser usados para limitar o escopo de proteção desta invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Preparação do derivado 3-*terc*-butil-1-fenil-5-aminopirazola

Uma solução de fenilhidrazina (0,83 ml; 8,39 mmol) e 4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrila (2,0 g; 8,0 mmol) em tolueno (3 ml) foi aquecida sob refluxo. A reação é monitorada por cromatografia em camada fina. Quando é observado o consumo total da fenilhidrazina o tolueno é evaporado e o óleo bruto obtido é recristalizado em hexano e o produto é obtido como um sólido branco em 76% de rendimento. P.F = 50-52°C.

Exemplo 1.1

Preparação do derivado 2-(3-*terc*-butil-1-fenil-5-aminopirazolil)-acetato de etila

A uma mistura de 3-*terc*-butil-1-fenil-5-aminopirazola (100 mg; 0,465 mmol) em tolueno (3,0 ml) e trietilamina (0,1 ml), é adicionado 2-bromoacetato de etila (0,06 ml). A mistura fica sob agitação e refluxo durante quatro horas. Quando a reação termina o meio é particionado entre água e acetato de etila, a fase orgânica é evaporada e o produto é purificado em coluna cromatográfica (hexano-acetato de etila; gradiente de concentração). O produto é obtido como um óleo amarelo em 60% de rendimento.

Exemplo 1.2

5 **Preparação do derivado 2-(3-*terc*-butil-1-fenil-5-aminopirazolil)acetoidrazida**

Em balão de 50 ml foram adicionados 600 mg (2 mmol) do 2-(3-*terc*-butil-1-fenil-5-aminopirazolil)-acetato de etila, 20 eq de hidrazina hidratado 100% e 5 ml de etanol. A mistura fica sob agitação e refluxo durante 2h quando a CCF
 10 indica o consumo total do éster de partida. A mistura é vertida sobre gelo e o produto é extraído com diclorometano e obtido como um óleo amarelo em 80% de rendimento.

15 **Exemplo 1.3**

Preparação das *N*-glicinil-*N*-acilidrazonas fenilpirazólicas

Em balão de 50 ml contendo 1,6 mmol de 2-(3-*terc*-butil-1-fenil-5-aminopirazolil)acetohidrazida adiciona-se 10 ml de etanol, ácido clorídrico concentrado catalítico e 1,68 mmol (1,05 eq) do aldeído. A mistura fica sob agitação durante aproximadamente 2h a temperatura ambiente. Após o término da reação o volume de etanol é reduzido, adiciona-se solução saturada de bicarbonato de sódio e gelo picado à reação. O precipitado formado é filtrado,
 25 ou a mistura é extraída com acetato de etila (ou diclorometano).

(*E*)-*N'*-(4-clorobenzilideno)-2-(3-*terc*-butil-1-fenil-5-aminopirazol)acetoidrazida (LASSBio-1506)

Sólido branco, obtido por recristalização em etanol (R= 70%) (PF= 193°C).

30 **RMN¹H (δppm; DMSO-*d*₆, 200 MHz):** 11,62 e 11,60 (2s, 1H, NHCO); 8,27 e 8,01 (2s, 1H, N=CH); 7,75-7,30 (m, 9H, H-Ar); 5,53 e 5,46 (2s, 1H, CH-pirazol); 4,21 e 3,78 (2s, 2H, CH₂); 1,23 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN¹³C (δppm; DMSO-*d*₆, 50 MHz): 171,6 (CO); 161,5 (C3-pirazol); 148,9 (C5-pirazol); 143,1 (HC=N); 139,1 (C1'-fenilpirazol); 134,9 (C-Cl); 133,5 (C1-

fenil); 129,8 (2 $\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$); 129,4 (2 $\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$); 129,2 (2x $\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$); 127,0 ($\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$); 123,9 (2x $\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$); 85,3 ($\underline{\text{C}}\text{H-pirazol}$); 46,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 32,5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 30,7 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

IR (KBr) (cm^{-1}): 3362 (NH), 2952 (CH), 1686 (C=O).

Análise elementar calculada (**$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OCl}$**): C: 64,46; H: 5,90; N: 17,09.

5 Análise elementar determinada: C: 64,24; H: 5,83; N: 16,75.

(E)-N'-((4-(2-morfolinoetóxi)naftil)metileno)-2-(3-terc-butil-1-fenil-5-aminopirazol)- acetoidrazida (LASSBio-1504)

Sólido branco recristalizado em acetona (R = 75%) (PF= 180°C).

10 **RMN¹H (δppm ; DMSO- d_6 , 300 MHz):** 11,37 e 11,28 (2s, 1H, NHCO); 8,91 e 8,72 (2d, 1H, $J = 9$ Hz, CH-naftila); 8,72 e 8,53 (2s, 1H, N=CH); 8,26 (m, 1H, CH-naftila); 7,77 (m, 1H, CH-naftila); 7,40-7,60 (m, 6H, ArH); 7,33 (m, 1H, ArH); 7,04 (d, 1H, $J = 9$ Hz, ArH); 5,64 e 5,35 (2t, 1H, $J = 5,7$ Hz, NH); 5,45 (s, CH-pirazol); 4,33 (t, 2H, $J = 4,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2-$); 4,24 e 3,78 (2d, 2H, $J = 5,7$ Hz, CH₂); 3,56 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz, 2xCH₂-morfolina); 2,88 (t, 2H, $J = 4,7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2-$); 2,56 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz, 2xCH₂-morfolina); 1,23 (s, 9H, (CH₃)₃).

15 **RMN¹³C (δppm ; DMSO- d_6 , 75 MHz):** 170,6 e 166,1 (C=O); 161,0 (C3-pirazol); 155,7 (C4-naftila); 148,2 (C5-pirazol); 147,7 e 144,3 (N=CH); 139,2 (C1'-fenila); 131,0 (C8a-naftila); 129,2 (ArCH); 127,8 (ArCH); 126,2 (ArCH); 125,7 (ArCH); 20 125,2 (ArCH); 124,6 (ArCH); 124,0 (ArCH); 123,1 (C1-naftila); 122,3 (ArCH); 121,7 (C4a-naftila); 105,3 (ArCH); 84,5 ($\underline{\text{C}}\text{H-pirazol}$); 66,4 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-etoxila}$); 66,22 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-morfolina}$); 56,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-etoxila}$); 53,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-morfolina}$); 48,0 e 46,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 31,9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 30,2 (3x $\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

IR (KBr) (cm^{-1}): 3468 (NH), 2964 (CH), 1655 (C=O), 1572 (C-N).

25 Análise elementar calculada (**$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3\text{H}_2\text{O}$**): C: 67,11; H: 7,04; N: 14,67.

Análise elementar determinada: C: 67,16; H: 7,05; N: 14,74.

98% de pureza determinada por HPLC (fase móvel: acetonitrila-tampão fosfato 60:40 (pH 7,4)).

30

35

Exemplo 2

Os exemplos aqui descritos ilustram os testes realizados com 2 compostos obtidos, LASSBio-1504 e LASSBio-1506, entretanto, os resultados dos testes não deverão ser usados para limitar o escopo da proteção

Os novos derivados *N*-glicinil-*N*-acilidrazônicos fenilpirazólicos foram submetidos à triagem farmacológica *in vitro* no modelo de inibição da produção de TNF- α por cultura de macrófagos peritoneais de camundongos estimulados por LPS (100 ng/ml). Os compostos mais ativos selecionados na triagem farmacológica *in vitro* tiveram seu perfil farmacológico anti-inflamatório e antinociceptivo avaliado em modelos *in vivo* de inflamação aguda e crônica.

Os resultados obtidos demonstraram importante atividade inibitória sobre a produção de TNF- α *in vitro* e *in vivo*, além de importante atividade anti-hipernociceptiva em modelos de inflamação aguda e crônica quando administrados por via oral, particularmente o derivado LASSBio-1504.

EXEMPLO 2.1

Efeito dos Compostos sobre a Hipernocicepção Térmica Induzida por Carragenina

Os derivados *N*-glicinil-*N*-acilidrazônicos fenilpirazólicos mais potentes no modelo de inibição da produção de TNF- α *in vitro* foram escolhidos para avaliação de seus perfis anti-inflamatórios e antinociceptivos por via oral. Os compostos LASSBio-1504 e LASSBio-1506 foram testados no modelo de hipernocicepção térmica induzida por carragenina. Os compostos foram administrados por via oral na dose de 100 μ mol/kg. A talidomida (100 μ mol/Kg, *i.p*) foi usada como controle positivo por ser um fármaco anti-TNF- α . A análise dos resultados obtidos mostra que os compostos LASSBio-1504 e LASSBio-1506 foram efetivos como agentes anti-hipernociceptivos. Embora LASSBio-1504 e LASSBio-1506 tenham mostrado capacidades similares de inibir a produção de TNF- α *in vitro* (IC_{50} = 3,6 μ M e IC_{50} = 1,6 μ M, respectivamente), o derivado LASSBio-1504 foi mais ativo *in vivo*, sendo capaz de inibir completamente o estímulo hipernociceptivo enquanto LASSBio-1506 foi capaz

de inibir parcialmente. Esta diferença no perfil farmacológico *in vivo* pode sugerir diferentes perfis de biodisponibilidade, com LASSBio-1504 possuindo um melhor perfil farmacocinético do que LASSBio-1506. Esta diferença pode ser explicada pela presença da subunidade etóximorfina no derivado LASSBio-1504, que pode melhorar as propriedades farmacocinéticas desta substância assim como o faz para o inibidor de MAPK p38 BIRB-796 (Figura 1).

EXEMPLO 2.2

10 Efeito dos Compostos sobre a Produção de TNF- α *In Vivo*

Também foi investigado o quanto LASSBio-1504 e LASSBio-1506 inibem a hipernocicepção térmica induzida por carragenina através da inibição da produção do TNF- α *in vivo*. Quatro horas após a injeção intraplantar de carragenina, as patas dos ratos foram homogeneizadas e o TNF- α no sobrenadante foi determinado por ELISA. Os resultados mostrados na figura 2 revelam que quatro horas após injeção de carragenina os níveis de TNF- α na pata estão elevados mais que o dobro em comparação com a pata na qual somente salina foi injetada. O tratamento prévio por via oral com LASSBio-1504 e LASSBio-1506 (100 μ mol/kg) inibiu a elevação dos níveis de TNF- α tecidual, corroborando os resultados *in vitro*. Estes resultados demonstram claramente que os novos derivados *N*-glicinil-*N*-acilidrazônicos fenilpirazólicos LASSBio-1504 e LASSBio-1506 inibem significativamente a produção de TNF- α *in vitro* e *in vivo*.

25

EXEMPLO 2.3

Efeito de LASSBio-1504 na Artrite Induzida por Antígeno (mBSA - *methylated bovine serum albumin*)

Devido ao perfil farmacológico *in vitro* e *in vivo* evidenciado para o derivado *N*-glicinil-*N*-acilidrazônico fenilpirazólico LASSBio-1504 na inibição da produção TNF- α e na hipernocicepção térmica induzida por carragenina, este composto foi selecionado para avaliação de sua atividade no modelo de artrite induzida por antígeno (mBSA - *methylated bovine serum albumin*), um

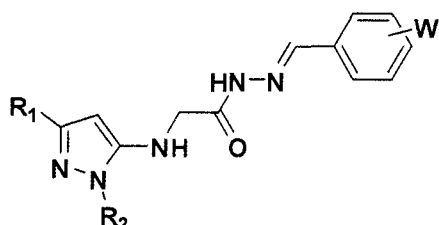
importante modelo de inflamação crônica. O desafio com mBSA na articulação de camundongos previamente imunizados é um modelo experimental que tem várias características da artrite humana e envolve a liberação inicial de TNF- α que desencadeia a subsequente liberação de IL-1 β e quimiocinas.

5 Os resultados estão ilustrados na figura 3 e mostram que a talidomida não foi efetiva na artrite induzida por mBSA na dose testada, embora tenha sido capaz de inibir a hipernocicepção térmica induzida por carragenina. O derivado *N*-glicinil-*N*-acilidrazônico fenilpirazólico LASSBio-1504 se mostrou efetivo a partir do quarto dia de tratamento com 100 μ mol/kg por via oral
10 (tratamento uma vez ao dia, uma hora antes da avaliação da sensibilidade mecânica). LASSBio-1504 inibiu a hipernocicepção mecânica em 51% e 45%, no quarto e quinto dia de tratamento, respectivamente.

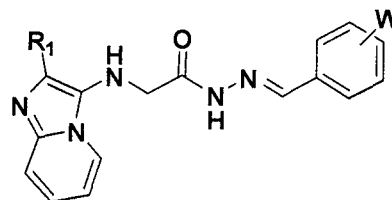
Reivindicações

- 1) Compostos *N*-glicinil-*N*-acilidrazona heterocíclico, assim como, seus derivados, seus isômeros, sais e racematos **caracterizados por** apresentarem fórmula geral (Ia), (Ib), (IIa) e (IIb).

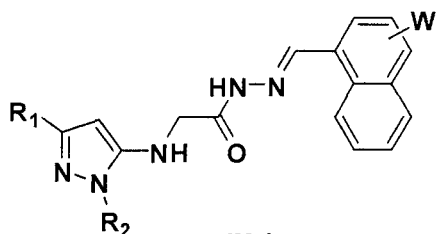
5



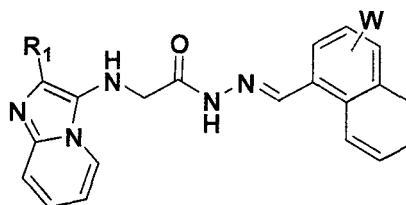
(Ia)



(IIa)

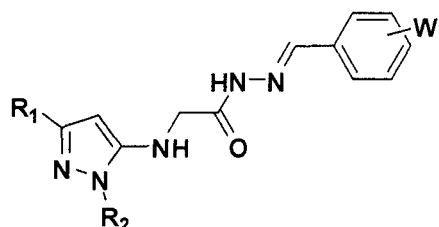


(Ib)

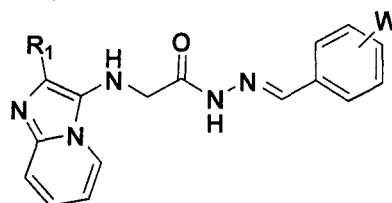


(IIb)

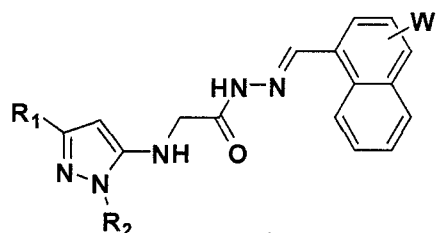
- 2) Processo de síntese dos compostos de fórmula geral



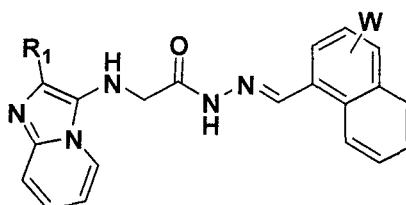
(Ia)



(IIa)



(Ib)



(IIb)

assim

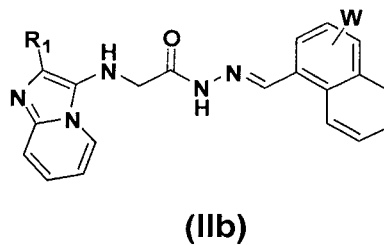
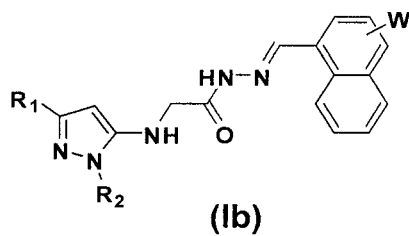
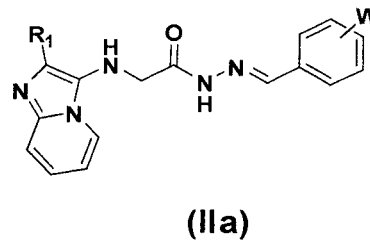
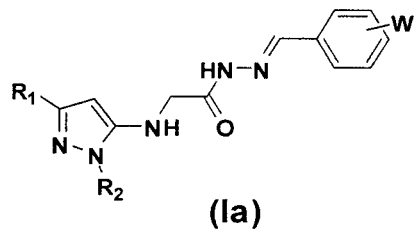
10

como seus derivados, seus isômeros, sais e racematos **caracterizados por** apresentarem as seguintes etapas:

- A) condensação à carbonila;
 B) substituição nucleofílica à carbonila;
 c) *N*-alquilação;
 D) ciclocondensação;
 5 E) reação de acoplamento multicomponente

3) Composição farmacêutica caracterizada por apresentar os compostos de fórmula geral

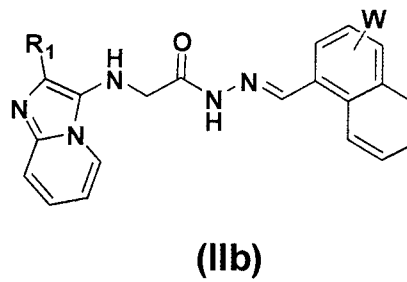
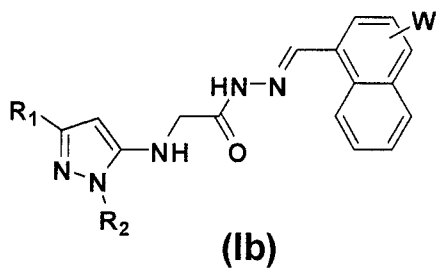
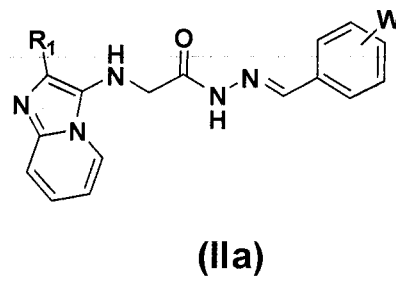
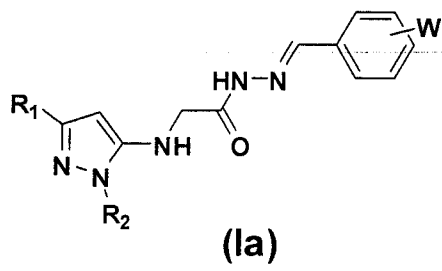
10



assim como seus derivados, isômeros, sais e racematos.

15

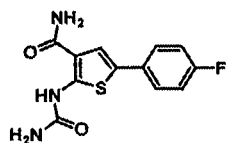
4) Método de tratamento de doenças e/ou distúrbios **caracterizados pela** administração de compostos de fórmula geral



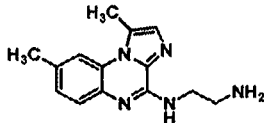
assim

como seus derivados, isômeros, sais e racematos.

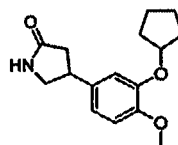
Inibidor de IKK β (1)
(Glaxo Smith Kline)



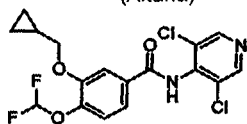
Inibidor de IKK β (2)
(Bristol Myers Squibb)



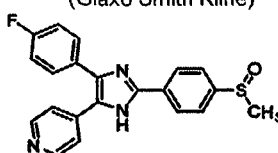
Rolipram (3) (Schering AG)



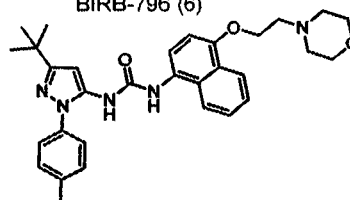
Roflumilast (4)
(Altana)



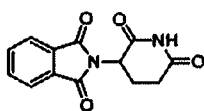
SB-203580 (5)
(Glaxo Smith Kline)



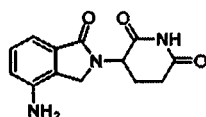
BIRB-796 (6)



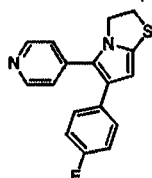
Talidomida (7)



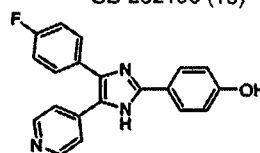
Lenalidomida (8)



SKF-86002 (9)

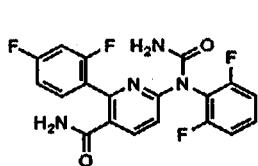


SB-202190 (10)

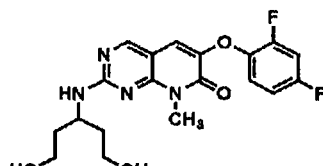


Estruturas de derivados sintéticos descritos na literatura como inibidores da biossíntese de TNF- α que atuam em diferentes alvos terapêuticos.

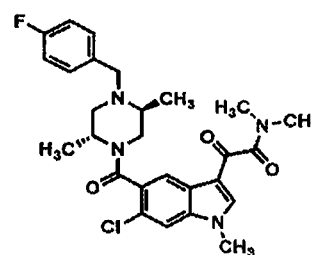
5



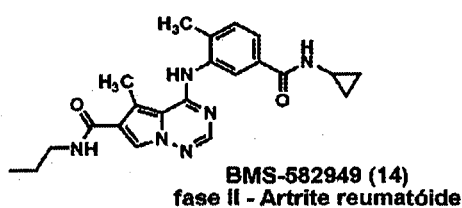
VX-702 (11)



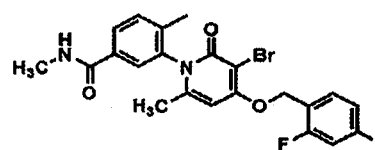
Paramapimod (12)



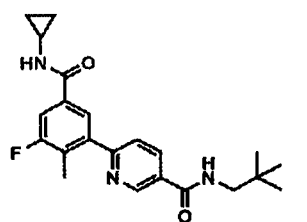
Scio-469 (13)



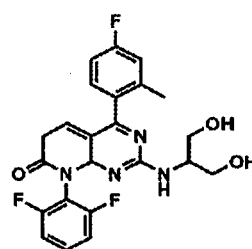
BMS-582949 (14)
fase II - Artrite reumatóide



PH-797804 (15)
fase II - Artrite reumatóide



GS-956553 (16)
(Losmapimod)
fase II - COPD e dor neuropática



SB-681323 (17)
(Dilmapimod)
fase II - dor neuropática

Exemplos de inibidores de MAPK p38 α que entraram em fase de estudos clínicos.

COMPOSTOS *N*-GLICINIL-*N*-ACILIDRAZÔNICOS HETEROCÍCLICOS,
PROCESSO DE SÍNTESE, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODO DE
TRATAMENTO

5

Resumo

São descritos novos derivados heterocíclicos apresentando a subunidade *N*-glicinil-*N*-acilidrazona que atuam como analgésicos e anti-inflamatórios com ação inibitória, *in vitro* e *in vivo*, sobre a produção da citocina pró-inflamatória TNF- α , sendo portanto úteis no tratamento da dor e inflamação aguda e crônica, incluindo: o alívio da hiperalgesia associada à inflamação aguda e crônica em mamíferos, preferencialmente humanos; também são descritas composições farmacêuticas contendo os referidos compostos e processos para sua preparação.