



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

**(21) PI 0808634-6 A2**



\* B R P I 0 8 0 8 6 3 4 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 25/01/2008  
(43) Data da Publicação: 05/08/2014  
(RPI 2274)

**(51) Int.Cl.:**

C07F 9/58  
A61K 31/44  
A61P 1/00  
A61P 11/06  
A61P 19/02  
A61P 25/28  
A61P 29/00

**(54) Título:** COMPOSTOS TRICÍCLICOS,  
COMPOSIÇÕES E MÉTODOS.

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 02/02/2007 US 60/887,981

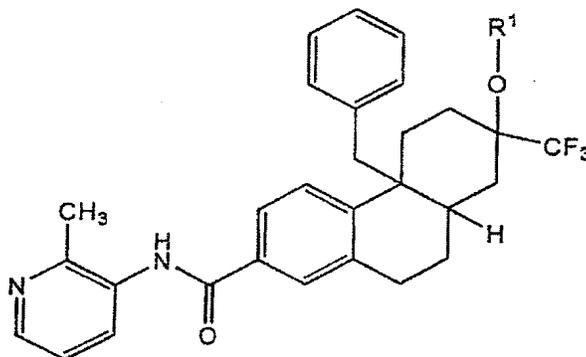
**(73) Titular(es):** Pfizer Products Inc

**(72) Inventor(es):** Gary A. de Crescenzo, Kevin Dewayne Jerome, Lisa Olson, Mark Gerard Obukowicz, Paul Vincent Rucker, Rajesh Venkateswaran Devraj, Ronald Keith Webber, Xiao Hu

**(74) Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT IB2008000229 de 25/01/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/093227de  
07/08/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS TRICÍCLICOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS**".

**CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção inclui compostos que são moduladores de receptor de glucocorticoide. A presente invenção também inclui composições e métodos de uso de compostos e composições.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

Moduladores de receptor de glucocorticoide são aglutinantes de receptor de glucocorticoide que são usados para tratar uma variedade de condições por causa de sua atividade anti-inflamatória, antiproliferativa e imunomoduladora poderosa. J. Miner e outros, *Expert. Opin. Investig. Drugs* (2005) 14(12):1527-1545.

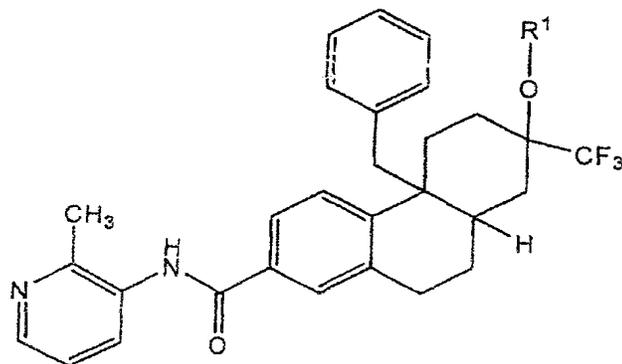
Exemplos de moduladores de receptor de glucocorticoide incluem dexametasona, prednisona, prednisolona, RU-486 e conforme descrito no WO 2000/66522 e WO 2004/005229.

Tratamento com moduladores de receptor de glucocorticoide é frequentemente associado com efeitos colaterais, tal como perda óssea e osteoporose.

Identificação de um modulador de receptor de glucocorticoide que seja eficaz, potente e tenha efeitos colaterais mitigados satisfaz uma necessidade médica.

**SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

Em uma modalidade, a invenção refere-se a um composto de Fórmula I:



(I)

em que R<sup>1</sup> é -H ou -P(O)(OH)<sub>2</sub>; ou sal do mesmo.

Em outra modalidade, a invenção refere-se a composições compreendendo um composto de Fórmula I e um veículo. Em outra modalidade, a invenção refere-se a um método de contato de um receptor de glucocorticoide com um composto de Fórmula I. Uma modalidade adicional inclui métodos de tratamento de uma condição em um indivíduo mediada por atividade de receptor de glucocorticoide através da administração ao indivíduo de um composto de Fórmula I.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente descrição detalhada de modalidades pretende apenas familiarizar os outros versados na técnica com as invenções, os princípios e as aplicações práticas de modo que outros versados na técnica possam adaptar e aplicar as invenções em suas várias formas, como elas melhor se adequem às necessidades de um uso particular. Essas invenções, então, não são limitadas às modalidades descritas no relatório e podem ser modificadas.

#### A. Definições

Para os termos definidos que seguem, essas definições devem ser aplicadas, a menos que uma definição diferente seja dada nas reivindicações ou outro lugar no presente relatório.

O termo "veículo" descreve um ingrediente outro que não um composto. Veículos podem ser material ou veículo farmacologicamente aceitável. Exemplos incluem carga líquida ou sólida, diluente, excipiente, solvente ou material de encapsulação.

A expressão "contato de um receptor de glucocorticoide" significa que contato *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro* é feito com um receptor de glucocorticoide e inclui administração de um composto ou sal da presente invenção a um indivíduo tendo um receptor de glucocorticoide, bem como, por exemplo, introdução de um composto ou sal da invenção em uma amostra contendo uma preparação celular, não-purificada ou purificada contendo o receptor de glucocorticoide. Por exemplo, contato inclui interações entre o composto e o receptor, tal como ligação.

A expressão "condição relacionada com inflamação" inclui artrite, fibromialgia, espondilite anquilosante, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, gota, espondiloartropatia não-diferenciada, espondiloartrite de início juvenil, doença de Crohn, colite ulcerativa, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino e dor associada com as condições acima mencionadas. Exemplos específicos de artrite incluem artrite reumatoide, osteoartrite, artrite reativa, artrite infecciosa, artrite psoriática, polioartrite, artrite juvenil, artrite reumatoide juvenil, artrite reativa juvenil e artrite psoriática juvenil.

O termo "modulação" ou "moduladores" inclui antagonista, agonista, antagonistas parciais e agonistas parciais.

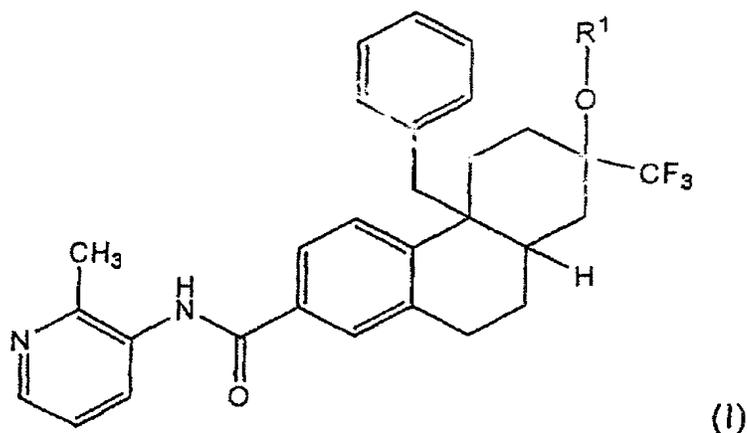
O termo "indivíduo" refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, tal como camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cachorros, gatos, porcos, gado, ovelha, cavalos, primatas e humanos.

O termo "tratando" (e termos correspondentes "tratar" e "tratamento") inclui tratamento paliativo, restaurador e preventivo ("profilático") de um indivíduo. O termo "tratamento paliativo" refere-se a tratamento que diminui ou reduz o efeito ou intensidade de uma condição em um indivíduo sem curar a condição. O termo "tratamento preventivo" (e o termo correspondente "tratamento profilático") refere-se a tratamento que previne a ocorrência de uma condição em um indivíduo. O termo "tratamento restaurador" ("curativo") refere-se a tratamento que para a progressão de, reduz as manifestações patológicas de ou elimina completamente uma condição em um indivíduo. Tratamento pode ser feito com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, sal ou composição que elicit a resposta biológica ou medicinal de um tecido, sistema ou indivíduo que está sendo observado por um indivíduo tal como um pesquisador, médico, veterinário ou clínico.

#### B. Compostos

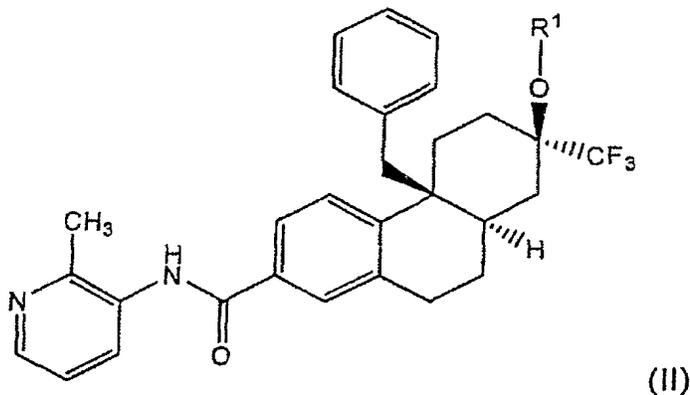
A presente invenção compreende, em parte, compostos tricíclicos de Fórmula I. Esses compostos são úteis como moduladores de receptor de glucocorticoide.

A presente invenção inclui um composto de Fórmula I:



em que  $R^1$  é -H ou  $-P(O)(OH)_2$ ; ou sal do mesmo.

A presente invenção inclui um composto de Fórmula II:



em que  $R^1$  é -H ou  $-P(O)(OH)_2$ ; ou sal do mesmo.

A presente invenção inclui compostos de Fórmula I ou II em que  $R^1$  é -H ou sal dos mesmos.

5 A presente invenção inclui compostos de Fórmula I ou II em que  $R^1$  é  $-P(O)(OH)_2$  ou sal dos mesmos.

A presente invenção inclui (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -benzil-7-hidróxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluormetil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida ou sal da mesma; e (2R,4 $\alpha$ S,10 $\alpha$ R)-4 $\alpha$ -benzil-7-(2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluormetil)-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ -octa-hidrofenantren-2-il di-  
10 hidrogeno fosfato ou sal do mesmo.

Sais de compostos da presente invenção incluem os sais de adição de ácido e de base (incluindo di-sais) dos mesmos. Em uma modalidade, a presente invenção inclui um sal de cloridrato do composto de Fórmu-  
15 la I. Em outra modalidade, a presente invenção inclui um sal de cálcio do

composto de Fórmula I. Em outra modalidade, a presente invenção inclui um sal de sódio do composto de Fórmula I.

Sais de adição de ácido adequados são formados a partir de ácidos que formam sais não-tóxicos. Exemplos incluem os sais de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, bora-  
5 to, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluco-  
nato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidra-  
to/brometo, iodrato/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato,  
mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxala-  
10 to, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogeno fosfato/di-hidrogeno fosfato, saca-  
rato, estearato, succinato, tartarato, tosilato e trifluoracetato.

Sais de base adequados são formados de bases que formam sais não-tóxicos. Exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, dolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina,  
15 clamina, potássio, sódio, trometamina e zinco.

Para uma revisão de sais adequados vide "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002).

Um sal pode ser prontamente preparado misturando juntos so-  
20 luções de compostos da presente invenção e o ácido ou base desejado, con-  
forme apropriado. O sal pode precipitar da solução e ser coletado através de  
filtragem ou pode ser recuperado através de evaporação do solvente. O grau  
de ionização no sal pode variar de completamente ionizado a quase não-  
ionizado.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados  
25 como pró-fármacos. Então, certos derivados que podem ter pouca ou ne-  
nhuma atividade farmacológica por si só podem, quando administrados ao  
ou sobre o corpo, ser convertidos em compostos da presente invenção tendo  
a atividade desejada, por exemplo, através de clivagem hidrolítica. Tais deri-  
30 vados são referidos como 'pró-fármacos'. Informação adicional sobre o uso  
de pró-fármacos pode ser encontrada em 'Pro-drugs as Novel Delivery Sys-  
tems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e W. Stella) e 'Bioreversi-

ble Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

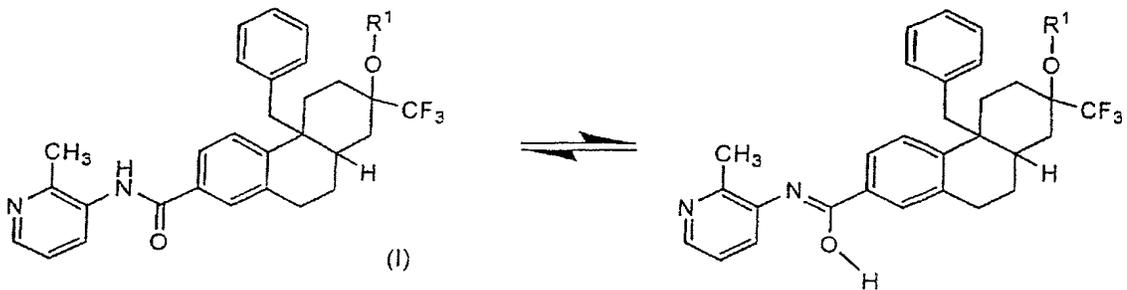
Pró-fármacos podem, por exemplo, ser produzidos substituindo funcionalidades apropriadas presentes nos compostos da presente invenção com certas porções conhecidas daqueles versados na técnica como 'pró-porções' conforme descrito, por exemplo, em "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Alguns exemplos de tais pró-fármacos incluem:

- (i) em que o composto contém uma funcionalidade álcool (-OH), um éter do mesmo, por exemplo, substituição do hidrogênio com (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoiloximetila; e
- (ii) em que o composto contém uma funcionalidade amino secundária, uma amida do mesmo, por exemplo, substituição de hidrogênio com (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcanoíla.

Finalmente, certos compostos da presente invenção podem sozinhos agir como pró-fármacos de outros compostos da presente invenção. Por exemplo, certos compostos de Fórmula I ou II podem ser vistos como um pró-fármaco de outros compostos compreendidos pela Fórmula I ou II.

Todos os isômeros, tal como estereoisômeros, isômeros geométricos (*cis/trans* ou *Z/E*) e formas tautoméricas dos compostos ou sais estão incluídos no escopo da presente invenção, incluindo compostos ou sais tendo mais de um tipo de isomerismo, e misturas de um ou mais dos mesmos. Por exemplo, o que segue mostra um composto de Fórmula I e um tautôme-



São também incluídos sais de adição de ácido ou de base em que o contraíon é opticamente ativo, por exemplo, D-lactase ou L-lisina, ou racêmico, por exemplo, DL-tartarato ou DL-arginina.

5 Isômeros podem ser separados através de técnicas convencionais bem-conhecidas daqueles versados na técnica.

A presente invenção inclui compostos isotopicamente marcados da invenção em que um ou mais átomos são substituídos por átomos tendo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza.

10 Compostos isotopicamente marcados da invenção podem geralmente ser preparados através de técnicas convencionais conhecidas daqueles versados na técnica ou através de processos análogos àqueles descritos nos Exemplos e Preparações acompanhantes usando um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar do reagente não-marcado previamente empregado.

Para o tratamento das condições referidas abaixo, os compostos da presente invenção podem ser administrados. Sais dos compostos da presente invenção poderiam ser também usados.

## 20 C. Composições

Compostos ou sais da presente invenção poderiam ser parte de uma composição. Composições podem também incluir um ou mais compostos ou sais da presente invenção. A composição pode também incluir um excesso enantiomérico de um ou mais compostos da presente invenção.

25 Outras substâncias ou veículos farmacologicamente ativos podem ser incluídos na composição.

Uma modalidade é uma composição compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal do mesmo. Outra modalidade é uma composição compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal do mesmo e um

30 veículo.

Por exemplo, o veículo pode ser um excipiente. A escolha de excipiente vai substancialmente depender de fatores tal como o modo de

administração particular, o efeito do excipiente sobre solubilidade e estabilidade e a natureza da forma de dosagem.

A composição pode ser um sólido, um líquido, ou ambos, e pode ser formulada com o composto como uma composição de dose unitária, por exemplo, um comprimido, que pode conter de a partir de 0,05% a 95% em peso dos compostos ativos. Compostos ou sais da presente invenção podem ser acoplados com polímeros adequados como veículos de fármaco-alvo.

#### D. Métodos

A presente invenção inclui um método de contato de um receptor de glucocorticoide com um composto ou sal da presente invenção.

A presente invenção também inclui um método de tratamento de uma condição mediada por atividade de receptor de glucocorticoide em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um composto ou sal da presente invenção.

Uma condição mediada por atividade de receptor de glucocorticoide inclui:

a) distúrbios endócrinos, tal como insuficiência adrenocortical primária ou secundária, hiperplasia adrenal congênita, tireoidite não-supurativa e hipercalcemia associada com câncer;

b) distúrbios reumáticos, tal como artrite psoriática, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil, espondilite anquilosante, bursite aguda e subaguda, tenosinovite não-específica aguda, artrite gotosa aguda, osteoartrite pós-traumática, sinovite de osteoartrite e epicondilite;

c) doenças de colágeno, tal como lúpus eritematoso sistêmico e cardite reumática aguda;

d) condições dermatológicas, tal como pênfigo, dermatite bolhosa herpetiforme, eritema severo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, micoses fungoideis, psoríase e dermatite seborreica;

e) estados alérgicos, tal como alergias sazonais e pereniais, rinite alérgica, asma brônquica, dermatite de contato, dermatite atópica, doença do soro e reações de hipersensibilidade a fármaco;

f) doenças e condições oftálmicas, tal como úlceras marginais corneais alérgicas, herpes zoster oftálmico, inflamação do segmento anterior, uveíte posterior difusa e coroidite, uveíte crônica, oftalmia simpática, conjuntivite alérgica, queratite, coriorretinite, neurite óptica, irite e iridociclite;

5 g) doenças respiratórias, tal como sarcoidose sintomática, síndrome de Loeffler, berliose, tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada e pneumonite por aspiração;

h) distúrbios hematológicos, tal como trombocitopenia púrpua idiopática, trombocitopenia secundária, anemia hemolítica adquirida (autoimune), eritroblastopenia (anemia RBC) e anemia hipoplástica congênita (eritroide);

i) doenças neoplásticas, tal como leucemia e linfoma;

15 j) estados edematosos, tal como indução de diurese ou emissão de proteinúria na síndrome nefrótica, sem uremia, do tipo idiopático ou aquela devido a lúpus eritematoso;

k) doenças gastrintestinais, tal como colite ulcerativa, enterite regional, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, gastrite, síndrome do intestino irritável;

20 l) condições miscelâneas, tal como meningite tuberculosa e triquinose; e

m) condições neurológicas, tal como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose amiotrófica lateral, lesão ao cordão espinhal, depressão psicótica maior e neuropatia periférica.

25 Uma condição mediada por atividade de receptor de glucocorticoide também inclui rejeição de transplante (por exemplo, rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas (por exemplo, células ilhotas), medula óssea, córnea, intestino delgado, aloenxertos de pele, homoenxertos de pele (tal como empregados em tratamento de queimadura), xenoenxertos de válvula cardíaca, doença do soro, e doença enxerto vs. hospedeiro, doenças autoimunes, tal como artrite reumatoide, artrite psoriáticas, esclerose múltipla, diabetes Tipo

30 I e Tipo II, diabetes juvenil, obesidade, asma, doença inflamatória do intestino (tal como doença de Crohn e colite ulcerativa), pioderma gangrenoso,

lúpus (lúpus eritematoso sistêmico), miastenia grave, psoríase, dermatite, dermatomiosite; eczema, seborreia, inflamação pulmonar, uveíte do olho, hepatite, doença de Grave, tiroidite de Hashimoto, tiroidite autoimune, síndrome de Behcet ou Sjorgen (olhos/bocas secos), anemia perniciosa ou imunoemolítica, aterosclerose, doença de Addison (doença autoimune das glândulas adrenais), insuficiência adrenal idiopática, doença poliglandular autoimune (também conhecida como síndrome poliglandular autoimune), glomerulonefrite, escleroderma, morfea, líquen plano, vitiligo (despigmentação da pele), alopecia areata, alopecia autoimune, hipopituitarismo autoimune, síndrome Guillain-Barre e alveolite; doenças de hipersensibilidade mediadas por célula T, incluindo hipersensibilidade de contato, hipersensibilidade do tipo retardada, dermatite de contato (incluindo aquela devido à hera venenosa), urticária, alergias de pele, alergias respiratórias (febre do feno, rinite alérgica) e enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca); doenças inflamatórias tal como osteoartrite, pancreatite aguda, pancreatite crônica, síndrome do desconforto respiratório agudo, síndrome de Sezary e doenças vasculares que têm um componente inflamatório ou um proliferativo tal como re-estenose, estenose e arterosclerose.

Uma condição mediada por atividade de receptor de glucocorticoide também inclui:

a) asma de qualquer tipo, etiologia ou patogênese, em particular asma que é um membro selecionado do grupo consistindo em asma atópica, asma não-atópica, asma alérgica, asma mediada por IgE brônquica atópica, asma bronquial, asma essencial, asma verdadeira, asma intrínseca causada por distúrbios patofisiológicos, asma extrínseca causada por fatores ambientais, asma essencial de causa desconhecida ou não-aparente, asma não-atópica, asma brônquica, asma enfisematosa, asma induzida por exercício, asma induzida por alérgeno, asma induzida por ar frio, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infecção bacteriana, fúngica, protozoária ou viral, asma não-alérgica, asma incipiente, síndrome do lactente sibilante e bronquiolite;

b) broncoconstrição crônica ou aguda, bronquite crônica, obstrução da via aérea pequena e enfisema;

5 c) doenças das vias aéreas superiores obstrutivas ou inflamatórias de qualquer tipo, etiologia ou natogênese, em particular uma doença das vias aéreas superiores obstrutiva ou inflamatória que é um membro selecionado do grupo consistindo em pneumonia eosinofílica crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), COPD que inclui bronquite crônica, enfisema pulmonar ou dispneia associada ou não associada com COPD, COPD que é caracterizada por obstrução das vias aéreas superiores irreversível,  
10 progressiva, síndrome do desconforto respiratório adulto (ARDS), exacerbação de hiperreatividade das vias aéreas superiores consequente à outra terapia de fármaco e doença das vias aéreas superiores que está associada como hipertensão pulmonar,

d) bronquite de qualquer tipo, etiologia ou patogênese, em particular  
15 bronquite que é um membro selecionado do grupo consistindo em bronquite aguda, bronquite laringotraqueal aguda, bronquite araquídica, bronquite catarral, bronquite crupal, bronquite seca, bronquite asmática infecciosa, bronquite produtiva, bronquite por *staphylococcus* ou *streptococcal* e bronquite vesicular, lesão pulmonar aguda; e

20 e) bronquiectasia de qualquer tipo, etiologia ou patogênese, em particular bronquiectasia que é um membro selecionado do grupo consistindo em bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia cística, bronquiectasia seca e bronquiectasia folicular.

25 Outra modalidade inclui um uso de um composto ou sal da presente invenção para uso no tratamento de doenças das vias aéreas superiores obstrutivas ou inflamatórias de qualquer tipo, etiologia ou patogênese, em particular uma doença das vias aéreas superiores obstrutiva ou inflamatória que é um membro selecionado do grupo consistindo em pneumonia  
30 eosinofílica crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), COPD que inclui bronquite crônica, enfisema pulmonar ou dispneia associada ou não associada com COPD, COPD que é caracterizada por obstrução das vias

aéreas superiores irreversível, progressiva, síndrome do desconforto respiratório adulto (ARDS), exacerbação de hiperatividade das vias aéreas superiores consequente à outra terapia de fármaco e doença das vias aéreas superiores que está associada com hipertensão pulmonar, ou asma de qualquer tipo, etiologia ou patogênese, em particular asma que é um membro selecionado do grupo consistindo em asma atópica, asma não-atópica, asma alérgica, asma mediada por IgE bronquial atópica, asma bronquial, asma essencial, asma verdadeira, asma intrínseca causada por distúrbios patofisiológicos, asma extrínseca causada por fatores ambientais, asma essencial de causa desconhecida ou não-aparente, asma não-tópica, asma brônquica, asma enfisematosa, asma induzida por exercício, asma induzida por alérgeno, asma induzida por ar frio, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infecção bacteriana, fúngica, protozoária ou viral, asma não-alérgica, asma incipiente, síndrome do lactente sibilante e bronquiolite.

15 A presente invenção inclui um método de tratamento de uma condição relacionada com inflamação em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um composto ou sal da presente invenção.

A presente invenção inclui um método de tratamento de condições tal como asma, dermatite, doença inflamatória do intestino, doença de Alzheimer, depressão grande psicótica, neuropatia, rejeição de transplante, esclerose múltipla, uveíte crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica em um indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de um composto ou sal da presente invenção.

25 A presente invenção inclui um método de tratamento de artrite reumatoide em um indivíduo compreendendo administração ao indivíduo de um composto ou sal da presente invenção.

Artrite reumatoide é considerada uma doença autoimune e inflamatória crônica produzindo juntas inflamadas, que eventualmente incham, ficam doloridas e sofrem degradação de cartilagem, osso e ligamentos da junta. Um resultado de artrite reumatoide é deformidade, instabilidade e rigidez da junta e cicatrização dentro da junta. As juntas deterioram em uma taxa altamente variável. Muitos fatores, incluindo predisposição genética,

podem influenciar o padrão da doença. Pessoas com artrite reumatoide podem ter agudizações (*flare-ups*) ocasionais, de curso moderado, com períodos longos de remissão sem doença, ou uma doença uniformemente progressiva, que pode ser lenta ou rápida. A artrite reumatoide pode iniciar subitamente, com muitas juntas ficando inflamadas ao mesmo tempo. Mais frequentemente, ela começa subitamente, gradualmente afetando juntas diferentes. Geralmente, a inflamação é simétrica, com juntas em ambos os lados do corpo afetadas. Tipicamente, as juntas pequenas nos dedos, dedos dos pés, mãos, pés, pulsos, cotovelos e tornozelos ficam inflamadas primeiro, seguido pelos joelhos e quadris.

Dor associada com artrite reumatoide é tipicamente dor da junta nociceptiva somática. Pulsos inchados podem pinçar um nervo e resultar em enfraquecimento ou formigamento devido à síndrome do túnel carpal. Cistos podem se desenvolver por trás dos joelhos afetados, podem romper, causando dor e inchaço das pernas inferiores.

A presente invenção inclui um método de tratamento de dermatite em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um composto ou sal da presente invenção.

A presente invenção inclui um método de tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um composto ou sal da presente invenção.

A presente invenção inclui um método de tratamento de asma em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um composto ou sal da presente invenção.

A presente invenção inclui um método de tratamento de doença de Alzheimer em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um composto ou sal da presente invenção.

A presente invenção inclui um método de mitigação de efeitos colaterais associados com modulação de receptor de glucocorticoide compreendendo administrar um composto da Fórmula I a um indivíduo.

A presente invenção inclui um método de mitigação dos efeitos colaterais associados com tratamento com prednisolona, compreendendo administrar um composto de Fórmula I a um indivíduo.

5 A presente invenção compreende ainda métodos de tratamento das condições, doenças e distúrbios acima mencionados em um indivíduo ou um indivíduo suscetível a ter tal condição, através da administração ao indivíduo de um ou mais compostos ou sais da presente invenção.

Em uma modalidade, o tratamento acima mencionado é tratamento preventivo.

10 Em outra modalidade, o tratamento acima mencionado é tratamento paliativo.

Em outra modalidade, o tratamento acima mencionado é tratamento restaurador.

#### E. Dosagem e Administração

15 Para selecionar a forma de dosagem e a via de administração mais apropriadas para tratamento da indicação proposta, os compostos ou sais da invenção podem ser avaliados quanto a suas propriedades biofarmacêuticas, tal como solubilidade e estabilidade da solução (através do pH), e permeabilidade.

20 Doses para compostos ou sais da invenção variam de a partir de 0,1 mg a 100 mg para administração oral e faixa de dose de a partir de 2 mg ou menos para administração inalada. A dose pode ser administrada em doses únicas ou divididas e pode ficar fora da faixa típica dada aqui.

25 As dosagens são baseadas em um indivíduo humano médio tendo um peso de cerca de 60 kg a 70 kg. Dosagem e regime de dosagem dependem do indivíduo e de uma variedade de condições que podem afetar dosagem (idade, sexo, peso do corpo, etc). O médico será prontamente capaz de determinar doses para indivíduos cujo peso está fora desta faixa, tal como bebês e idoso.

#### 30 *Administração Oral*

Os compostos da invenção e sais dos mesmos podem ser administrados oralmente. Administração oral pode envolver engolir, de modo

que o composto ou sal entra no trato gastrointestinal, e/ou administração bucal, lingual ou sublingual através da qual o composto ou sal entra na corrente sanguínea diretamente a partir da boca.

5 Formulações adequadas para administração oral incluem sistemas sólidos, semissólidos e líquidos tal como comprimidos; cápsulas macias ou duras contendo multi- ou nano-partículas, líquidos ou pós; pastilhas (incluindo cheias com líquido); mastigáveis; géis; formas de dosagem de dispersão rápida; películas; óvulos; *sprays*; e emplastos bucais/mucoadesivos. Ainda, o composto ou sais da invenção pode ser administrados como uma  
10 dispersão seca com pulverização.

Formulações líquidas incluem suspensões, soluções, xaropes e elixires. Tais formulações podem ser empregadas como cargas em cápsulas macias ou duras (feitas, por exemplo, de gelatina ou hidroxipropilmetilcelulose) e tipicamente compreendem um veículo, por exemplo, água, etanol, poli-  
15 etileno glicol, propileno glicol, metilcelulose ou um óleo adequado, e um ou mais agentes de emulsificação e/ou agentes de suspensão. Formulações líquidas podem ser também preparadas através da reconstituição de um sólido, por exemplo, a partir de um sachê.

Os compostos da invenção e sais dos mesmos podem ser usa-  
20 dos em formas de dosagem de dissolução rápida, desintegração rápida tal como aquelas descritas em *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986 e Liang e Chen (2001).

Para formas de dosagem em comprimido, dependendo da dose, o fármaco pode perfazer de a partir de 1% em peso a 80% em peso da forma de dosagem, mais tipicamente de a partir de 5% em peso até 60% em  
25 peso da forma de dosagem. Em adição ao fármaco, comprimidos geralmente contêm um desintegrante. Exemplos de desintegrantes incluem amido glicolato de sódio, carboximetil celulose de sódio, carboximetil celulose de cálcio, croscarmelose de sódio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulose, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose substituída com alquila inferior,  
30 celuloose microcristalina, hidroxipropil celulose substituída com alquila inferior, amido, amido pré-gelatinizado e alginato de sódio. Em geral, o desinte-

grante vai compreender de a partir de 1% em peso a 20% em peso, de preferência de a partir de 5% em peso a 20% em peso da forma de dosagem.

Aglutinantes são geralmente usados para dar qualidades adesivas a uma formulação de comprimido. Aglutinantes adequados incluem celu-  
5 lose microcristalina, gelatina, açúcares, polietileno glicol, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona, amido pré-gelatinizado, hidroxipropil celulose e hidroxipropil metilcelulose. Comprimidos podem também conter diluentes, tal como lactose (mono-hidrato, mono-hidrato seco por pulverização, anidro e similar), manitol, xilitol, dextrose, sucrose, sorbitol, celulose microcristalina,  
10 amido e diidrato de fosfato de cálcio dibásico.

Comprimidos podem também opcionalmente compreender agentes tensoativos tal como lauril sulfato de sódio e polissorbato 80, e glidantes tal como dióxido de silício e talco. Quando presentes, agentes tensoativos podem compreender de a partir de 0,2% em peso a 5% em peso do  
15 comprimido, e glidantes podem compreender de a partir de 0,2% em peso a 1% em peso do comprimido.

Comprimidos geralmente também contêm lubrificantes tal como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearil fumarato de sódio e misturas de estearato de magnésio com lauril sulfato de  
20 sódio. Lubrificantes geralmente compreendem de a partir de 0,25% em peso a 10% em peso, de preferência de a partir de 0,5% em peso a 3% em peso do comprimido.

Outros ingredientes possíveis incluem antioxidantes, corantes, agentes flavorizantes, conservantes e agentes de mascaramento de gosto.

25 Comprimidos exemplares contêm até cerca de 80% de fármaco, de a partir de cerca de 10% em peso a cerca de 90% em peso de ligante, de a partir de 0% em peso a cerca de 85% em peso de diluente, de a partir de cerca de 2% em peso a cerca de 10% em peso de desintegrante e de a partir de cerca de 0,25% em peso a cerca de 10% em peso de lubrificante.

30 Formulações sólidas para administração oral podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de

liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, direcionada e programada.

5 Formulações de liberação modificada adequadas para os propósitos da invenção são descritas na Patente U.S. No. 6.106.864. Detalhes de outras tecnologias de liberação adequadas tal como dispersões de alta energia e partículas osmóticas e revestidas devem ser encontrados em *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14, de Verma e outros (2001).

Faixas de dose para administração oral incluem de a partir de 0,1 mg a 80 mg, 15 mg a 80 mg, 0,1 mg a 25 mg.

#### 10 *Administração Parenteral*

Os compostos ou sais da invenção podem ser também administrados diretamente à corrente sanguínea, ao músculo ou a um órgão interno. O Exemplo 2 poderia ser administrado na corrente sanguínea. Meios adequados para administração parenteral incluem intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrassinovial e subcutânea. Dispositivos adequados para administração parenteral incluem injetores de agulha (incluindo microagulha), injetores sem agulha e técnicas de infusão. Formulações parenterais são tipicamente soluções aquosas que contêm excipientes tal como sais, carboidratos e agentes de tamponamento (de preferência para um pH de a partir de 3 a 9), mas, para algumas aplicações, elas podem ser mais adequadamente formuladas como uma solução não-aquosa estéril ou como uma forma seca a ser usada em conjunto com um veículo adequado tal como água livre de pirógeno, estéril.

25 A preparação de formulações parenterais sob condições estéreis, por exemplo, através de liofilização, pode ser prontamente realizada usando técnicas farmacêuticas padrão bem-conhecidas daqueles versados na técnica.

30 A solubilidade de compostos da presente invenção e sais dos mesmos usados na preparação de soluções parenterais pode ser aumentada através do uso de técnicas de formulação apropriadas, tal como na incorporação de agentes de aumento de solubilidade.

Formulações para administração parenteral podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, direcionada e programada. Então compostos da invenção podem ser formulados como uma suspensão ou como um sólido, semissólido ou líquido tixotrópico para administração como um depósito implantado provendo liberação modificada do composto ativo. Exemplos de tais formulações incluem *stents* revestidos com fármaco e semissólidos e suspensões compreendendo microesferas de ácido poli(di-lactico-co-glicólico) carregadas com fármaco (PGLA).

#### *Administração tópica*

Os compostos ou sais da invenção podem ser também administrados topicamente, (intra)dermalmente ou transdermalmente à pele ou mucosa. O Exemplo 1 poderia ser administrado à pele. Formulações típicas para este propósito incluem géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, unguentos, talcos, curativos, espumas, películas, emplastos para a pele, *wafers*, implantes, esponjas, fibras, bandagens e microemulsões. Lipossomas podem ser também usados. Veículos típicos incluem álcool, água, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, glicerina, polietileno glicol e propileno glicol. Aumentadores de penetração podem ser incorporados, vide, por exemplo, *J. Pharm. Sci.* 88 (10), 955-958, por Finnin e Morgan (Outubro, 1999).

Outros meios para administração tópica incluem aplicação através de eletroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese e injeção com microagulha ou sem agulha (por exemplo, Powderject<sup>®</sup>, Bioject<sup>®</sup>, etc).

Formulações para administração tópica podem ser formuladas para liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, direcionada e programada.

#### *Administração Inalada/Intranasal*

Os compostos ou sais da invenção podem ser também administrados intranasalmente ou através de inalação, tipicamente na forma de um

pó seco (ou sozinho, como uma mistura, por exemplo, em uma mistura seca com lactose, ou como uma partícula de componente misto, por exemplo, misturado com fosfolípídeos, tal como fosfatidilcolina) a partir de um inalador de pó seco, como um *spray* aerossol a partir de um recipiente pressurizado, bomba, *spray*, atomizador (de preferência um atomizador usando eletrodinâmica para produzir uma névoa fina), ou nebulizador, com ou sem o uso de um propelente adequado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoretano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano, ou como gotas nasais. Para uso intranasal, o pó pode compreender um agente bioadesivo, por exemplo, quitosana ou ciclodextrina.

O recipiente pressurizado, bomba, *spray*, atomizador ou nebulizador contém uma solução ou suspensão do(s) composto(s) da invenção compreendendo, por exemplo, etanol, etanol aquoso, ou um agente alternativo adequado para dispersão, solubilização ou extensão da liberação do ativo, um propelente(s) como solvente e um tensoativo óptico, tal como trio-leato sorbitano, ácido oleico ou um ácido oligoláctico.

Antes de usar em uma formulação em pó seco ou suspensão, o produto de fármaco é micronizado para um tamanho adequado para aplicação através de inalação, tipicamente menos do que 5 microns. Isto pode ser conseguido através de um método de cominuição apropriado, tal como moagem em jato espiral, moagem em jato de leito fluido, processamento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneização em alta pressão ou secagem por pulverização.

Cápsulas (feitas de, por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetilcelulose), *blisters* e cartuchos para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados para conter uma mistura de pó do composto da invenção, uma base em pó adequada tal como lactose ou amido e um modificador de performance tal como L-leucina, manitol ou estearato de magnésio. A lactose pode ser anidra ou na forma do mono-hidrato, de preferência a última. Outros excipientes adequados incluem dextrano, glicose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sucrose e trealose.

Uma formulação de solução adequada para uso em um atomizador usando eletrodinâmica pode compreender um composto da presente invenção, propileno glicol, água estéril, etanol e cloreto de sódio. Solventes alternativos que podem ser usados ao invés de propileno glicol incluem glicero

5 cerol e polietileno glicol.

Formulações para administração inalada/intranasal podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada usando, por exemplo, PGLA. Formulações de liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, direcionada e programada.

10 No caso de inaladores de pó seco e aerossóis, a unidade de dosagem é determinada por meio de uma válvula que aplica uma quantidade medida. Unidades de acordo com a invenção são tipicamente arranjadas para administrar uma dose medida ou "jato" (*puff*) que pode ser administrada em uma dose única ou, mais geralmente, como doses divididas durante o

15 dia.

Dose varia para faixa de administração inalada de a partir de 2 mg a menos do que 1 mg a menos.

#### *Combinação*

Os compostos ou sais da invenção podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes terapêuticos, tal como um fármaco. O

20 composto da presente invenção ou sal do mesmo pode ser administrado ao mesmo tempo ou em momento diferente de um ou mais outros agentes terapêuticos.

Por exemplo, "em combinação" inclui: administração simultânea de uma combinação de composto ou sal da invenção e um agente terapêutico a um indivíduo, quando tais componentes são formulados juntos em uma forma de dosagem única que libera os ditos componentes substancialmente ao mesmo tempo ao dito indivíduo; administração substancialmente simultânea de uma combinação de composto ou sal da invenção e um agente terapêutico a um indivíduo com necessidade de tratamento, quando tais componentes são formulados separados uns dos outros em formas de dosagem separadas que são tomadas substancialmente ao mesmo tempo pelo dito

25

30

indivíduo, com o que os ditos componentes são liberados substancialmente ao mesmo tempo ao dito indivíduo; administração sequencial de uma combinação de composto ou sal da invenção e um agente terapêutico a um indivíduo, quando tais componentes são formulados separados uns dos outros em formas de dosagem separadas que são tomadas em momentos consecutivos pelo dito indivíduo com um intervalo de tempo significativo entre cada administração, com o que os ditos componentes são liberados em momentos substancialmente diferentes ao dito indivíduo; e administração sequencial de tal combinação de composto ou sal da invenção e um agente terapêutico a um indivíduo, quando tais componentes são formulados juntos em uma forma de dosagem única que libera os ditos componentes de uma maneira controlada com o que eles são concomitantemente, consecutivamente e/ou sobrepostamente administrados ao mesmo tempo ou em momentos diferentes pelo dito indivíduo, em que cada parte pode ser administrada pela mesma via ou uma diferente.

Por exemplo, os compostos ou sais da presente invenção podem ser usados em combinação, parcialmente ou completamente, em adição a outros anti-inflamatórios. Anti-inflamatórios adequados incluem ciclosporina, ácido zoledrônico, efalizumabe, alefacepte, etodolac, lornoxicam, OM-89, valdecoxibe, tocilizumabe, abatacepte, meloxicam, etanercepte, nambumetona, rimexolona, 153Sm-EDTMP, prosorba, salicilato de imidazol, oprelvecina, ácido hialurônico, naproxeno, piroxicam, diacereína, lumericoxibe, tacrolimus, aceclofenaco, actarite, tenoxicam, rosiglitazona, deflazacorte, adalimumabe, leflunomida, risedronato de sódio, misoprostol e diclofenaco, SK-1306X, infliximabe, anaquinra, celecoxibe, diclofenaco, etoricoxibe e felbinac, reumacon, golimumabe, denosumabe, ofatumumabe, anticorpo 10rT1, pelubiprofeno, licofelona, temsirolimus, eculizumabe, iguratimode e prednisona. Outros anti-inflamatórios adequados incluem CP-481715, ABN-912, MLN-3897, HuMax-IL-15, RA-1, paclitaxel, Org 39141, AED-9056, AMG-108, fontolizumabe, pegsunercepte, pralnacasan, apilimode, GW-274150, AT-001, 681323 (GSK) K-832, R-1503, ocrelizumabe, DE-096, Cpn10, THC+CBD (GW Pharma), 856553 (GSK), ReN-1869, imunoglobulina, mm-

093, amelubante, SCIO-469, ABT-874, LenkoVAX, LY-2127399, TRU-015, KC-706, dipiridamol, amoxapinete e dipiridamol, TAK-715, PG 760564, VX-702, prednisolona e dipiridamol, PMX-53, belimumabe, prinaberel, CF-101, tgAAV-TNFR:Fc, R-788, prednisolona e SSRI, dexametasona, CP-690550 e  
5 PMI-001.

Uma pessoa de habilidade comum na técnica também compreende que quando usando os compostos da invenção ou sais dos mesmos no tratamento de uma doença específica os compostos da invenção podem ser combinados com vários agentes terapêuticos existentes usados para aquela  
10 doença.

Por exemplo, os compostos ou sais da invenção podem ser combinados com agentes que modulam um ou mais dos alvos que seguem: Ciclo-oxigenase 2 (prostaglandina endoperóxido sintase 2); TNF-R (receptor de fator de necrose de tumor tipo 1); Ciclo-oxigenase (Cox 1 e 2; Não-específica); Map Cinase p38 (Não-específica); receptor II1 (tipos I e II, Não-específico); Araquidonato 5-lipoxigenase; Receptor de glucocorticoide (GR); NF-kB; Fator de necrose de tumor (TNF-alfa); Receptor de quimiocina C-CR1; Receptor de leucotrieno B4 (Não-específico); PDE4 (Fosfodiesterase 4; Não-específica); Receptor de IL-6; Integrina (Não-específica); ADAM-17  
15 (enzima de conversão de TNF-alfa); ICE (Caspase 1/Interleucina-1 beta convertase); Enzimas de Síntese de Prostaglandina (Não-específicas); Receptor de substância P (receptor de SPR/NK-1); Receptor de prostanóide (Não-específico); Proteína 1 de adesão de célula vascular (VCAM 1); MMP-13 (colagenase 3); Receptor de VEGF (Não-específico); Receptor quimiotático de anafilatoxina C5A (C5AR); Fator de inibição de migração de macrófago (MIF); Purina nucleosídeo fosforilase (PNP); Beta 1 interferon; MMP-3 (estromelina 1); Receptor de quimiocina CCR2; MMP-2 (gelatinase A); Receptor de fator de necrose de tumor 5 (CD40); Antígeno de CD44 (sistema de função residente e grupo sanguíneo Indiano); receptor de quimiocina  
20 CCR5; Prostaglandina E sintase; Receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR-gama); Receptor de quimiocina CXCR4; Catepsina S; LCK tirosina cinase de Proto-oncogene; Receptor de quimiocina CXCR3;

Receptor de PDGF; FKBP (12 K-506); CTLA-4 da superfamília de Ig; Proteína  
 Cinase C (PKC, Não-específica); Integrina alfa-V/beta-5; Catepsina K;  
 Proteasoma 26S; Receptor de mineralocorticoide (MR); subunidade beta de  
 Ikb cinase (IKK BETA); Receptor de fator de ativação de plaqueta (PAF-R);  
 5 Farnesil pirofosfato FPP sintetase; receptor de quimiocina CXCR1; Receptor  
 de fator I de estimulação de colônia de macrófago (CSF-1R); Receptor 1 de  
 IL18; Receptor de adenosina A3; Fator de estimulação de colônia de granu-  
 lócito-macrófago (GMCSF); SYK tirosina cinase; Receptor de CRF (Não-  
 específico); Heterodímero de Alfa/Beta tubulina; Tirosina cinase (Não-  
 10 específica); Beta amiloide; Fator de estimulação de colônia de macrófago  
 (MCSF); Membro 11 da superfamília de ligante de fator de necrose de tumor  
 (ligante de receptor ativador de fator kappa nuclear b); Fosfolipase (Não-  
 específica); Receptor de estrogênio (alfa/beta; Não-específico); MMP-9 (ge-  
 latinase B); Óxido nítrico sintase (Não-específica); Óxido Nítrico Sintase in-  
 15 duzível (Não-específica); Antígeno de tumor celular p53; Fator de crescimen-  
 to 1 tipo insulina (somatomedina C); Complexo de receptor de acetilcolina  
 nicotínica; Receptor de opioide tipo Mu (MOR-1); IL11; Receptor Tirosina  
 Cinase de ERBB/EGF (Não-específica); Receptor de histamina H2; Dipeptidil  
 peptidase IV (DPP IV, CD26); Topoisomerase II; Receptor de quimiocina  
 20 CCR7; Di-hidrofolato Redutase Bacteriana (Não-específica); Beta-tubulina;  
 Polimerase de DNA (Humana, qualquer composição de subunidade); Recep-  
 tor de quimiocina CCR4; Receptor de quimiocina CCR3; Canal K<sup>+</sup> (potás-  
 sio)(Não-específico); Proteína cinase ativada por mitógeno 14  
 (MAPK14/P38-alfa); Canais de cálcio tipo L (Não-específicos); Receptor de  
 25 quimiocina CCR6; PDE3 (Fosfodiesterase 3; Não-específica); Cisteína pro-  
 tease (Não-específica); Transportador de noradrenalina dependente de só-  
 dio (NAT); MAP2cinase (MEKs; Não-específica); RAF cinase (Não-  
 específica); Fator 1 alfa induzível por hipoxia; Receptor de NMDA; Receptor  
 beta de estrogênio (ER-beta); DNA humano; Receptor tipo B de colecisto-  
 30 quinina (CCKB); Receptor de bradiquinina B1 (BK1); Purinoceptor P2X 7  
 (P2X7); Receptor de adenosina A2A; Receptor de canabinoide 2 (CB2); Re-  
 ceptor de opioide Sigma; Receptor de canabinoide 1 (CB1); Receptor de

quimiocina CXCR2; Fator do complemento I (inativador de C3B/C4B); Proteína Cinase B (RAC-Cinase) (Não-específica); Complexo gama secretase; CRTH2 (GPR44); Gene associado a p53 (ubiquitina-proteína ligase E3 de MDM2); Receptor de VIP (Não-específico); Receptor de IL-1, tipo I; IL6 (interferon, beta 2); MMP (Não-específica); Insulina; MMP-2/3/9; Calcitonina/polipeptídeo relacionado à calcitonina, alfa; Lipoxigenase (Não-específica); fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); Trombina; Receptor de androgênio; Map Cinase (Não-específica); Globulina de ligação de hormônio sexual; Quimiocina CCL2 (MCP1/MCAF); Fosfolipase A2; Eritropoietina (EPO); Plasminogênio; Bomba de próton gástrica (H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase); Caspase (Não-específica); Receptor de FGF (Não-específico); Receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR-alfa); Receptor de MIP1a (Não-específico); Proteína de ligação de cálcio S100 (Não-específica); Receptor de PGE (Não-específico); peptidil arginina deiminase, tipo IV; Complexo PDGF (a/b); Beta-Lactamase e PBPs (Biossíntese de parede celular); Receptor de opioide (Não-específico); Enzima de conversão de angiotensina 1 (ACE1); Ativador de plasminogênio tipo urocinase (UPA); Fosfodiesterase (PDE não-específico); Receptor de progesterona (PR); Receptor de 5HT (serotonina) (Não-específico); superfamília de fator de necrose de tumor (ligante), membro 5 (ligante de CD40); Timidilato sintase; Interação de integrina Alfa-4-Paxilina; Integrina alfa-4 (VLA-4/CD49D); ERK1; glicose fosfato isomerase (fator autócrino de motilidade); Receptor de dopamina (Não-específico); Quimiocina CXCL12 (SDF-1); Proteína de transferência de triglicérido microssomal; Integrina alfa-5/beta-1; Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (fator de resposta de fase aguda); Inibidor-1 de ativador de plasminogênio (PAI-1); Receptor de vitamina D3 (receptor de VDR/1,25-dihidroxitamina D3); Complexo de aromatase (P450arom e NADPH-citocroma P5450 redutase); Proteína tirosina fosfatase (Não-específica); 3-hidróxi-3-metilglutarila coenzima A (HMG-Coa) redutase; Integrina beta-1 (Subunidade beta de receptor de fibronectina); Integrina beta-1/alfa-11; P Selectina (GMP140/proteína de membrana de grânulo-140); Proteína de ativação de cinco-lipoxigenase (FLAP); H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (Não-específica); Canal

de Na<sup>+</sup> (sódio) (Não-específico); Tiroide peroxidase; Canal de sódio fechado por tensão cerebral alfa-1; Receptor beta-2 adrenérgico; BCL1 (Ciclina D1); Receptor de hormônio da tiroide (Não-específico); Receptor de fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR-2/FLK-1)/ Alfa-V/Beta-6 Integrina; Integrina alfa-V (Subunidade alfa do receptor de fibronectina/CD51); SRC cinase; Pleiotrofina (fator de crescimento 8 de ligação de heparina, fator 1 de promoção de crescimento de neurito); osteopontina (fosfoproteína secretada 1); receptor 4 tipo *toll* (TLR4); Receptor vaniloide (Não-específico); Pi3Cinase (Não-específica); Poli(ADP-ribose)polimerase (PARP); receptor PPAR (Não-específico); Receptor beta adrenérgico (Não-específico); canal de cátion de receptor de potencial transitório, subfamília V, membro 1 (TRPV1); Topoisomerase I; Receptor de histamina H1; quininogênio; IKK Cinase (Não-específica); Proteína HIV TAT; Receptor 2 tipo *toll*; família 22 de veículo soluto (transportador de cátion orgânico), membro 4 (SLC22A4); receptor RXR (Não-específico); Renina (Angiotensinogenase); Receptor de hormônio de liberação de gonadotropina (GNRH-R); Proteínas de Ligação à Penicilina (Peptidases da parede celular); Calmodulina; Proteína cinase 1 ativada por mitógeno (MAPK1/ERK2); Canal de cálcio (Não-específico); Agrecanase (não-específica); JNK cinase (Não-específica); transtiretina (TR); receptor CX3CR1; Fator de coagulação III (tromboplastina, fator de tecido); Transportador de serotonina dependente de sódio (5HTT); Fator 1 de estimulação de colônia (macrófago); Transglutaminase de Tecido (Transglutaminase 2/TGM2); Receptor específico de produto final de glicosilação avançada; Monoamina oxidase (A e B; Não-específica); Receptor de histamina (Não-específico); Transportador de dopamina dependente de sódio (DAT); Trombopoietina (ligante do oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativa, fator de crescimento e desenvolvimento do megacariócito); Molécula de ativação linfocítica de sinalização; Endopeptidase neutra (NEP/Neprilisina); Receptor de endotelina-1 (ETA); Tirosinase; Proteína cinase 8 ativada por mitógeno (MAPK8/JNK1); IAP (inibidor de apoptose) não-específico; Fosfoinosítido 3-cinase; Receptor de prostaglandina F2-alfa (Receptor Prostanóide FP); Hormônio do crescimento humano; Receptor de

vasopressina (Não-específico); Receptor de fator de crescimento de mastócito/célula tronco (C-KIT); CDK (Não-específica); D4/5HT1a (Receptor de dopamina D4, receptor de serotonina 1a); Receptor 1 de angiotensina (TIE-2) (TEK); Receptor alfa de estrogênio (ER-alfa); Receptor de fator de crescimento epidermal; Cinase de Adesão Focal (Não-específica); Receptor de benzodiazepina periférico (HPBS); Oxitocinase; Fosfolipase citosólica A2; Endopeptidase (Não-específica); receptor 1 de FGFR1 FGF; Receptor de neuroquinina NK1/NK2; Complexo de prolil 4-hidroxilase; Integrina alfa-5 (subunidade alfa do receptor de fibronectina/VLA-5/CD49E); Receptor de acetilcolina muscarínico (Não-específico); Tirosina-proteína cinase JAK3 (JANUS CINASE 3); odc1 – ornitina descarboxilase; receptor 5HT3; Adrenomedulina; Homólogo de fosfatidilinositol 3-cinase (gene mutado da ataxia-telangiectasia/ATM); Receptor de eritropoietina; Fator de crescimento de tecido conectivo; RAC-alfa serina/treonina cinase (Proteína cinase B); Receptor 9 tipo *toll*; Óxido nítrico sintase neuronal (NOS1); Receptor opioide tipo Kappa (KOR-1); Complexo de canal de Na<sup>+</sup> cardíaco; Receptor proteína tirosina cinase de ERBB-2 (Receptor de superfície celular do tipo tirosina cinase HER2); Receptor de trombina (PAR-1); PDE4B (fosfodiesterase específica de cAMP 4B/HSPDE4B); Polipeptídeo beta de fator de crescimento derivado de plaqueta; proteína associada com rapamicina FKBP (FRAP, mTOR); trombomodulina; HIV Protease (retropepsina); PDE4D (fosfodiesterase específica de cAMP 4D/HSPDE4D); Adenosina cinase; Histona Desacetilase (Não-específica); Receptor E2 de prostaglandina subtipo EP4 (Receptor EP4 prostanóide); Cinase 3 de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP2K3); MMP-12 (metaloelastase); receptor OX40; Ubiquitina ligase humana não-específica; Receptor de sulfonilureia (SUR1 (pancreático) e SUR2 (músculo cardíaco/liso)); Fator de coagulação X (fator Stuart); Proteína cinase 2 ativada por MAP cinase (MAPKAPK-2); Região constante de cadeia pesada de IgE; Receptores de dopamina D2 + 5HT2A; Receptor 4 de 5-hidroxitriptamina (5HT4); Receptor II de angiotensina tipo-1 (AT1); Citocroma P450 3A4; Ciclofilina de célula T (ciclofilina A); Receptor K de neuromedina (receptor NKR/NK-3); Receptor de leucotrieno B4; Brutons tirosina cinase

(BTK); Cinase 6 de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP2K6); endoglin; M1/D2/5HT2; Transportador de Noradrenalina Dependente de Sódio + Receptor de dopamina D4; Cinase 4 de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP2K4); Proteína de choque térmico Hsp90 A/B; Histidina descarboxilase; família de veículo de soluto 22 (transportador de cátion orgânico), membro 5 (SLC22A5); CSK tirosina cinase; Prolil endopeptidase; Receptor de cisteinil leucotrieno (CYSLT1); Receptor nuclear NURR1 (Proteína de resposta imediata-precoce NOT); Receptor tipo *tol* 3; Receptor ativado por proteinase 2 (PAR-2); Receptor de prostaciclina (receptor IP prostanoide); Inibidor de serina (ou cisteína) proteinase, clado D (antiplasmina alfa-2, fator derivado do epitélio pigmentado), membro 1; Receptor tipo i de polipeptídeo de ativação de adenilato ciclase da pituitária (PACAP-R-1); Superfamília de fator de necrose de tumor (ligante), membro 10; C-MAF (forma curta); Acetilcolinesterase (ACHE); Receptor alfa-1 adrenérgico (Não-específico); Ligação Bz do Receptor GABA A; Receptor de lisosfingolipídeo EDG-1; Molécula-1 de adesão de célula adressina mucosal (MAdCam); receptor alfa-1L adrenérgico; Receptor de fator de crescimento de hepatócito (MET Proto-oncogene tirosina cinase); Receptor de acetilcolina muscarínico M3; MEK1; Receptor de insulina; receptor GABA(A + B; Não-específico); Subunidade gama catalítica de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3 gama cinase); proteína morfogenética do osso 2 (BMP2); Receptor de proteína tirosina cinase SKY (TYRO3) (RSE); família de receptor do domínio discoidina, membro 2 (DDR2); canal de potássio fechado com tensão KV (Não-específico); Esfingosina cinase (Não-específica); Receptor de fator de crescimento de nervo de alta afinidade (TRK-A); Anidrases Carbônicas (todas); Receptor de trombopoietina; Fator C de crescimento endotelial vascular; angiotensinogênio; cassete de ligação de ATP; subfamília B (MDR/TAP), membro 1 (ABCB1) Glicoproteína P de resistência multifármaco (MDR1); Cinase 7 de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP2K7); Receptor de acetilcolina muscarínico M1; Transcriptase reversa de HIV; PDE5A (ligação de cGMP, fosfodiesterase 5A/HSPDE5A específica de cGMP); Receptor alfa adrenérgico (Não-específico); Inibidor de coagulação associada à lipoproteína; Carboxipepti-

dase B2 (TAFI); Colinesterase (Não-específica); Receptor de bradiquinina B2 (BK2); Aldose redutase; Fator de coagulação XI (Antecedente da trombo-plastina do plasma); Serina/treonina proteína cinase P78; Metionina amino-peptidase 2; Guanilato ciclase solúvel (Não-específica); Proteína cinase S6  
5 ribossomal; Receptor de glutamato metabotrópico 1; Cinase não-receptor proteína tirosina cinase TYK2; Receptor de glutamato metabotrópico (Não-específico); Receptor 3 de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-3/FLT4); Proteína cinase ativada por mitógeno 13 (MAP13/P38 delta); Proteína de ativação de fibroblasto (seprase); Receptor 1 de fator de liberação de  
10 corticotropina (CRF1); Proteína cinase 11 ativada por mitógeno (MAPK 11/P39 beta); Componente do complemento 5; Receptor de citocina FL (FLT3); receptor AMPA (Receptores de glutamato 1-4); Receptor de fator de crescimento de nervo; Acyl-CoA A: colesterol aciltransferase 1 (ACAT1); homólogo *smoothened* do receptor tipo *frizzled* (SMO); receptor BONZO a-  
15 coplado à proteína G (STRL33, CXCR6); proteínas IKCa; Receptor beta TGF tipo II (TGFR-2); Proteína HIV-vif; Receptor 2B de 5-hidroxitriptamina (5HT2B); Proteína de ligação do ácido graxo (Não-específica); Receptor 7 tipo *toll* (TLR7); Grelina; antígeno CD36 (receptor tipo I de colágeno, recep-  
20 tor de trombospondina); cinase cinase 3 proteína cinase ativada por mitóge-  
no (MAP3K3/MEKK3); Receptor I relacionado a FMLP (FMLP-RI); Esfingosi-  
na cinase SPHK1; Histidinil-tRNA sintetase; Proteína cinase 9 ativada por  
mitógeno (MAPK9/JNK2); Receptor P2X (Não-específico); Caseína cinase I  
(Não-específica); Sulfotransferases (Não-específicas); Receptor nuclear  
ROR-alfa-1; Catecol O-metiltransferase (COMT); Monoamina oxidase A  
25 (MAOA); Gama-glutamil hidrolase; Proteína cinase C tipo alfa (PKC-alfa);  
Proteína cinase ativada por mitógeno 12 (MAPK12/ERK6/P38 gama); Canal  
de cálcio Alfa2Delta; Complexo de Fator de tecido/Fator VIIa; Fator inibidor  
de neutrófilo tênia; canal de potássio IKr; Receptor de histamina H4 (JAR3)  
(PFI-13); Receptor de 5-hidroxitriptamina 2A (5HT2A); Receptor A do tipo  
30 Colecistoquinina (CCKA); 11-beta hidroxisteroide desidrogenase 1; Hormô-  
nio de liberação de hormônio do crescimento; Proteína alfa-7 do receptor de  
acetilcolina nicotínica; Receptor 5HT2 (Não-específico); Isoforma 1 trocadora

de sódio/hidrogênio (NHE1); Receptor de substância K (receptor de S-KR/NK-2); Receptor 1D de 5-hidroxitriptamina (5HT1D); Receptores 5HT1B/1D; Sucrase-isomaltase; Receptor beta-3 adrenérgico; Receptor tipo 1 do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (GGRP); Cinase 4 dependente de ciclina (CDK4); Receptor adrenérgico alfa-1A; Receptor ADP de plaqueta P2Y12; Cinase cinase 5 de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP3K5) (MEKK5); regulador de sinalização de proteína G 2; Cinase associada com receptor de interleucina-1 (IRAK); fosfatase inorgânica (ppase); ITK/TSK tirosina cinase; gama RAR; AXL tirosina proteína cinase (UFO, receptor GAS6); Cinase 1 tipo receptor de activina (ALK-1); Fator de transcrição 2 relacionado a Runt; AMP desaminase (Não-específica); Receptor de quimiocina CCR8; Receptor de quimiocina CCR11; Receptor de nociceptina; Receptor de fator de crescimento I tipo insulina; Receptor P2Y (Não-específico); Proteína Cinase C tipo theta (NPKC-theta); DNA-metiltransferase não-específica; Fosforilase Cinase (Não-específica); Receptor quimiotático de anafilatoxina C3A (C3AR); esfingosina cinase 2 (SPHK2); Caseína cinase II não-específica; Fosfoglicerato cinase 1; UDP-Gal:beat-GlcNAc beta 1,4-galactosiltransferase 2 (B4GALT2); família de veículo de soluto de sapiens 7 (transportador de aminoácido catiônico, sistema y+), membro 5 (SLC7A5); MMP-17 (MT-MMP 4); Cadeia alfa de caseína cinase II (CK II); Específico de parada de crescimento 6 (GAS6); Proteína cinase 3 ativada por MAP cinase (MAPKAPK-3); Proteína cinase-1 ativada por mitógeno e estresse (MSK1); Prostaglandina D2 sintase (21 kD, cérebro); Canal de K<sup>+</sup> pancreático (Não-específico); Receptor de TGF-beta tipo I (TGFR-1/cinase 5 tipo receptor de activina/ALK-5); Cinase 2 dependente de ciclina (CDK2); ACAT (Enzimas ACAT 1 2; Não-específicas); Receptor opioide tipo delta (DOR-1); Receptor 6 de 5-hidroxitriptamina (5HT6); Receptor 1A de 5-hidroxitriptamina (5HT1A); Receptor de 5HT1 (Não-específico); Receptor de hormônio do crescimento; PDE7 (Fosfodiesterase 7; Não-específica); Receptor de IgE (R1 e R2; Não-específico); Cinase 1 dependente de ciclina (CDK1); Complexo de proteína farnesil transferase; Receptor de prostaglandina D2 (receptor DP prostanóide); Componente do complemento C1S; His-

tona desacetilase 5; precursor 1 do homólogo *dickkopf*; purinoceptor 4 P2X (P2X4); Receptor LDL oxidado tipo lectina (LOX-1); Epóxido hidrolase 2 (trans-estireno óxido hidrolase) (epóxido hidrolase solúvel) (sEH); dihidrodipicolinato sintase (dhdps) (DapA); Complexo CaM Cinase II; LXR alfa/beta (LXR não-específico); Segundo ativador de caspase derivado da mitocôndria; Cinase ligada à integrina (ILK); Cinase 2 de adesão focal (FADK 2); Receptor de adenosina A2B; Proteína cinase tipo WEE1; Cinase de ponto-de-controle (CHK2); Proteína SecA Bacteriana; Proteína beta-2 do receptor de acetilcolina nicotínica; cinase cinase 1 proteína cinase ativada por mitógeno (MAP3K1/MEKK1); Proteína cinase C tipo zeta (NPKC-zeta); PDK1 (proteína cinase-1 dependente de 3-fosfoinosítídeo); Receptor 5A de 5-hidroxitriptamina (5HT5A); Esteróide 5-alfa-redutase; Cinase cinase proteína cinase 8 ativada por mitógeno (MAP3K8/COT); Proteína tirosina fosfatase 1B; Purinoceptor 1 P2Y (P2Y1); Receptor alfa-adrenérgico 1D; Epsilon caseína cinase I (CKI-epsilon); Receptor de 5-hidroxitriptamina 7 (5HT7); Fator de coagulação VII (Eptacog alfa); Piruvato desidrogenase cinase (PDHK; Não-específico); PDE7A (fosfodiesterase específica de cAMP 7A/HSPDE7A); Receptor 1 de peptídeo tipo glucagon (GLP-1R); Subunidade p3 de polimerase de RNA de influenza (pb2 endonuclease); Protease viral (Não-específica); Topoisomerase IV; Receptor de hormônio paratireoide (receptor de PTH2); Proteína cinase C tipo I beta (PKC-beta-1); Dopamina beta hidroxilase; Proteína cinase associada com galactosiltransferase P58/GTA; Proteína pré-sináptica SAP97; inibidor 1 de apoptose sinovial, sinoviolina (SYVN1) (HRD1) (HRD-1); Esqualeno epoxidase (ERG1); Proteína cinase C tipo épsilon (NPKC-epsilon); Receptor 2 de fator de liberação de corticotropina (CRF2); Canal de potássio ativado por cálcio de condutância intermediária (IK1); Nucleosídeo difosfato cinase A (NDKA) (NM23-H1); Cinase 4 associada a receptor de interleucina-1 (IRAK-4); Glicogênio sintase cinase-3 alfa (GSK-3 alfa); família de veículo de soluto 22 (transportador de cátion orgânico), membro 2 (SLC22A2); Piruvato desidrogenase cinase 1 (PDK1); PAK-alfa cinase (PAK-1); Proteínas humanas 14-3-3; Isoleucil-tRNA sintetase; Prenilcisteína carboxil metiltransferase (PCCMT); CKLF1; e NAALADase II.

Os compostos ou sais da invenção podem ser ainda administrados em combinação com um ou mais agentes tal como SSRI, inibidores de metaloproteinase de matriz (MMP), inibidores de agrecanase, inibidores de óxido nítrico induzíveis (INOS), inibidores de expressão ou atividade de fator de crescimento tipo insulina (IGF), inibidores de expressão ou atividade de fator de crescimento de fibroblasto (FGF), inibidores de expressão ou atividade de CD 44, inibidores de expressão ou atividade de interleucina (IL), inibidores da expressão ou atividade de fator alfa de necrose de tumor (TNF-alfa), inibidores da expressão ou atividade da proteína 6 induzível por fator de necrose de tumor (TSG-6), inibição da expressão ou atividade de Bikunina, inibidores de beta-secretase (BACE), inibidores de PACE-4, inibição da expressão ou atividade do receptor nuclear rev-ErbA alfa (NR1D1), inibição da expressão ou atividade de receptor 1 acoplado à proteína G de esfingolípido de diferenciação endotelial (EDG-1), inibição da expressão ou atividade de receptor ativado por proteinase (PAR), inibição da expressão ou atividade de proteína sensível a ácido retinoico derivado de cartilagem (CD-RAP), inibidores de proteína cinase C zeta (PKCz), Inibição de expressão ou atividade de resistina, inibição de uma disintegrina e metaloproteinase 8 (ADAM8), inibição da expressão ou atividade do subcomponente 1s do componente (C1s) do complemento, inibição da expressão ou atividade do receptor do peptídeo formila tipo 1 (FPRL1).

Exemplos adicionais de agentes úteis em combinação com compostos ou sais da invenção incluem inibidores de MMP -2, -3, -9 ou -13; inibidores de agrecanase -1 ou -2; inibidores da expressão ou atividade de IGF -1 ou -2; inibidores da expressão ou atividade de FGF -2, -18 ou -9; e inibidores da expressão ou atividade de IL -1, -4 ou -6.

Exemplos adicionais de agentes úteis em combinação com compostos ou sais da invenção incluem anticorpos IGF -1 ou -2; antagonistas do receptor de FGF -2 ou -3, anticorpos CD 44, anticorpos IL -1, -4 ou -6, anticorpos TNF-alfa; anticorpos TSG-6; anticorpos bikunina; antagonistas de NR1D1; antagonistas de EDG-1; antagonistas de PAR, anticorpos CD-RAP, anticorpos resistina, anticorpos C1s e anticorpos FPRL1.

Exemplos adicionais de compostos que podem ser administrados com os compostos ou sais da presente invenção incluem: inibidores seletivos de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) tal como celecoxibe, rofecoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, deracoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe; analgésicos opioides tal como morfina, hidromorfona, oximorfona, fentanila, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, buprenorfina, tramadol e nalbufina; fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs) tal como aspirina, diclofenaco, diflunisal, ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno, nepafenac e acetaminofeno; Inibidores de fosfodiesterase (PDEV) tal como sildenafil; aglutinantes alfa-2-delta tal como gabapentina e pregabalina; e anestésicos locais tal como benzocaína, lidocaína, ropivacaína, mentol, canfor e salicilato de metila.

Exemplos de outros tipos de compostos e classes de compostos que podem ser usados em combinação com os compostos ou sais da presente invenção incluem: analgésicos, sedativos barbiturato; benzodiazepinas; antagonistas de Histamina H1 tendo uma ação sedativa; sedativos; relaxantes do músculo esquelético; antagonistas do receptor do ácido N-metil-D-aspartático (NMDA); alfa-adrenérgicos; antidepressivos tricíclicos; anticonvulsivos tal como carbamazepina; antagonistas de taquiquinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 ou NK-1; antagonistas muscarínicos; neurolépticos; agonistas ou antagonistas do receptor vaniloide; beta-adrenérgicos; corticosteroides; agonistas ou antagonistas do receptor de Serotonina (5-HT) tal como antagonistas do receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>3</sub>; analgésicos colinérgicos (nicotínicos); canabinoides; antagonistas do receptor subtipo 1 de glutamato metabotrópico (mGluR1); inibidores de reabsorção de serotonina tal como sertralina; inibidores de reabsorção de noradrenalina (norepinefrina) tal como reboxetina, em particular (S,S)-reboxetina; inibidores de reabsorção de serotonina-noradrenalina duplos tal como duloxetina; inibidores de óxido nítrico sintase induzíveis (INOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-

amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)-butiltio]-5-cloro-3-piridinocarbonitrila; 2-  
 [[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrila, (2S,4R)-  
 2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluormetil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[(1R,3S)-3-  
 amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-6-(trifluormetil)-3-piridinocarbonitrila, 2-  
 5 [[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrila, N-[4-[2-  
 (3-clorobenzilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamida e guanidinoetildissulfeto;  
 inibidores de acetilcolinesterase; antagonistas subtipo 4 de prostaglandina  
 E2 (EP4) tal como N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-  
 il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbenzenossulfonamida ou 4-[(1S)-1-{{5-  
 10 cloro-2-(3-fluorfenóxi)piridin-3-il}carbonil}amino)etil]benzoico; antagonistas de  
 leucotrieno B4 tal como 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidróxi-croman-7-il)-  
 ciclopentanocarboxílico; inibidores de 5-lipoxigenase; e bloqueadores de can-  
 nal de sódio.

Combinções com compostos ou sais da presente invenção  
 15 também incluem analgésicos tal como acetaminofeno, naproxeno sódico,  
 ibuprofeno, tramadol, trazodona; ciclobenzaprina; aspirina, celecoxibe, val-  
 decoxibe, indometacina e outros NSAIDs; antidepressivos tal como antide-  
 pressivos tricíclicos e inibidores de reabsorção de serotonina seletivos, por  
 exemplo, antidepressivos tal como amitriptilina, imipramina, nortriptilina, do-  
 20 xepina, fluoxetina, sertralina e paroxetina; relaxantes musculares tal como  
 ciclobenzaprina, auxiliares do sono tal como zolpidem.

Combinções com compostos ou sais da presente invenção  
 também incluem analgésicos tal como acetaminofeno, naproxeno sódico,  
 ibuprofeno, tramadol, aspirina, celecoxibe, valdecoxibe, indometacina e ou-  
 25 tros NSAIDs; fármacos antirreumáticos de modificação de doença  
 (DMARDs) tal como sulfassalazina ou metotrexato; corticosteroides; e blo-  
 queadores de fator de necrose de tumor (TNF) tal como etanercepte e infli-  
 ximabe.

Combinções com compostos ou sais da presente invenção in-  
 30 cluem corticosteroides tópicos; análogos de vitamina D tal como calcipotrie-  
 no; antralina; retinoides tópicos (isto é, derivados de vitamina A) tal como  
 acitretina e tazaroteno; propionato de clobetasol; metotrexato; azatioprina;

ciclosporina; hidroxiureia; e fármacos de imunomodulação tal como alefacep-  
te, efalizumabe e etanercepte. Tratamento com fototerapia, incluindo terapia  
com ultravioleta A psoraleno (UVA ou PUVA psoraleno), terapia com ultra-  
violeta B (UVB) de faixa estreita e terapia de luz de combinação, poderia ser  
5 usado com compostos ou sais da presente invenção e as combinações aci-  
ma mencionadas.

Combinações com compostos ou sais da presente invenção in-  
cluem NSAIDs tal como acetaminofeno, naproxeno sódico, ibuprofeno, tra-  
madol, aspirina, celecoxibe, valdecoxibe e indometacina; e corticosteroides  
10 tal como prednisona.

Combinações com compostos ou sais da presente invenção in-  
cluem analgésicos tal como acetaminofeno, naproxeno sódico, ibuprofeno,  
tramadol, aspirina, celecoxibe, valdecoxibe, indometacina e outros NSAIDs;  
fármacos anti-inflamatórios; sulfassalazina, messalamina, balsalazida e olsa-  
15 lazina; corticosteroides; prednisona; budenosida; fármacos imunossupresso-  
res tal como azatiopreno, mercaptopurina, bloqueadores de TNF tão como  
infiximabe e adalimumabe, metotrexato e ciclosporina; antibióticos tal como  
metronidazol e ciprofloxacina; antidiarreicos tal como loperamida; laxantes;  
fármacos anticolinérgicos; antidepressivos tal como antidepressivos tricíclic-  
20 cos e inibidores de reabsorção de serotonina seletivos, por exemplo, antide-  
pressivos tal como amitriptilina, imipramina, nortriptilina, doxepina, fluoxetina,  
sertralina e paroxetina; alosetron; e tegaserode.

Compostos ou sais da presente invenção poderiam ser também  
administrados com um beta-agonista de ação longa.

25 Exemplos adequados de outros agentes terapêuticos que po-  
dem ser usados em combinação com os compostos ou sais da invenção in-  
cluem inibidores de 5-Lipoxigenase (5-LO) ou antagonistas da proteína de  
ativação de 5-lipoxigenase (FLAP), antagonistas de leucotrieno (LTRAs) in-  
cluindo antagonistas de LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>, antagonistas de receptor  
30 de histamina incluindo antagonistas de H<sub>1</sub> e H<sub>3</sub>, agentes simpatomiméticos  
vasoconstritores agonistas de adrenoceptor  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  para uso descongestio-  
nante, antagonistas do receptor muscarínico M<sub>3</sub> ou agentes anticolinérgicos,

inibidores de PDE, por exemplo, inibidores de PDE3, PDE4 e PDE5, teofili-  
na, cromoglicato de sódio, inibidores COX ambos inibidores de COX-1 ou  
COX-2 não-seletivos e seletivos (NSAIDs), glucocorticosteroides orais e ina-  
5 lados, anticorpos monoclonais ativos contra entidades inflamatórias endóge-  
nas, agonistas  $\beta_2$ , incluindo agonistas  $\beta_2$  de ação longa, inibidores de molé-  
cula de adesão incluindo antagonistas de VLA-4, antagonistas do receptor  
de Kinina-B1- e B2, Agentes imunossupressores, Inibidores de metaloprotei-  
nase de matriz (MMPs), antagonistas de receptor de taquiquinina NK1, NK2  
e NK3, inibidores de elastase, agonistas do receptor A2a de adenosina, ini-  
10 bidores de urocinase, compostos que agem sobre receptores de dopamina,  
por exemplo, agonistas D2, moduladores do curso de NF $\kappa$ B, por exemplo,  
inibidores de IKK, moduladores de cursos de sinalização de citocina tal como  
syk cinase, ou inibidores de JAK cinase, agentes que podem ser classifica-  
dos como mucolíticos ou antitussígenos e antibióticos.

15 De acordo com a presente invenção, compostos ou sais da in-  
venção podem ser combinados com:

Antagonista de H3, Antagonistas do receptor muscarínico M3, inibidores de  
PDE4, glucocorticosteroides, agonistas do receptor A2a de adenosina, ago-  
nistas  $\beta_2$ , moduladores de cursos de sinalização de citocina tal como syk  
20 cinases ou antagonistas de leucotrieno (LTRAs) incluindo antagonistas de  
LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>.

De acordo com a presente invenção, compostos ou sais da in-  
venção podem ser também combinados com: glucocorticosteroides, tal como  
glucocorticosteroides inalados com efeitos colaterais sistêmicos reduzidos,  
25 incluindo prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, di-  
propionato de beclometasona, budenosida, propionato de fluticasona, cicle-  
sonida, e furoato de mometasona e mono-hidrato de furoato de mometaso-  
na; antagonistas do receptor muscarínico M3 ou agentes anticolinérgicos  
incluindo em particular sais de ipratrópio, tal como brometo de ipratrópio,  
30 sais de tiotrópio, tal como brometo de tiotrópio, sais de oxitrópio, tal como  
brometo de oxitrópio, perenzepina e telenzepina, ou agonistas  $\beta_2$ , tal como

agonistas  $\beta_2$  de ação longa, incluindo salmeterol, formoterol, QAB-149 e CHF-4226.

#### F. Uso na Preparação de uma Composição ou Medicamento

5 Em uma modalidade, a presente invenção compreende métodos para a preparação de uma composição ou medicamento compreendendo os compostos ou sais da presente invenção para uso no tratamento de condição mediada por atividade de receptor de glucocorticoide.

10 Em outra modalidade, a invenção compreende o uso de um ou mais compostos ou sais da presente invenção na preparação de uma composição ou um medicamento para inflamação, condição relacionada com inflamação, artrite reumatoide, dermatite, doença de Alzheimer.

15 A presente invenção também inclui o uso de um ou mais compostos ou sais da presente invenção para preparação de uma composição ou um medicamento para tratamento de uma ou mais condições detalhadas na seção Métodos.

#### G. Esquemas

20 Os compostos da presente invenção podem ser preparados usando os métodos ilustrados nos esquemas sintéticos gerais e procedimentos experimentais detalhados abaixo. As reações dos métodos sintéticos aqui são realizadas em solventes adequados que podem ser prontamente selecionados por um versado na técnica de síntese orgânica, os ditos solventes adequados sendo geralmente qualquer solvente que seja substancialmente não-reativo com os materiais de partida (reagentes), os intermediários ou produtos nas temperaturas em que as reações são realizadas. Uma  
25 dada reação pode ser realizada em um solvente ou uma mistura de mais de um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação particular podem ser selecionados.

30 Preparação de compostos da invenção pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção, e a seleção dos grupos de proteção apropriados, pode ser prontamente determinada por um versado na técnica. A química de grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em T.W. Green e P.G.M.

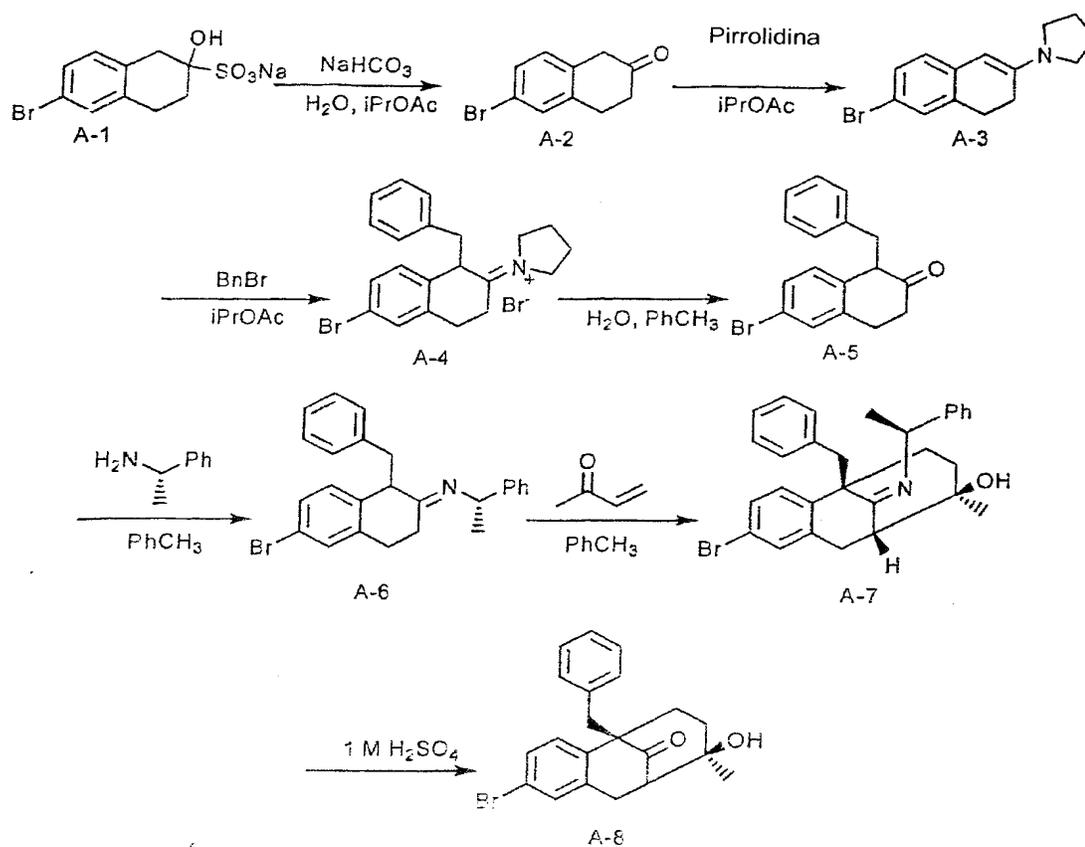
Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., Wiley & Sons, Inc., Nova York (1999), que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

- Reações podem ser monitoradas de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, formação de produto pode ser monitorada através de meios espectroscópicos, tal como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo,  $^1\text{H}$  ou  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia infravermelha, espectrometria (por exemplo, UV-visível) ou espectrometria de massa ou cromatografia tal como cromatografia líquida de alta performance (HPLC) ou cromatografia de camada fina.

Os materiais de partida usados aqui ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de métodos sintéticos de rotina.

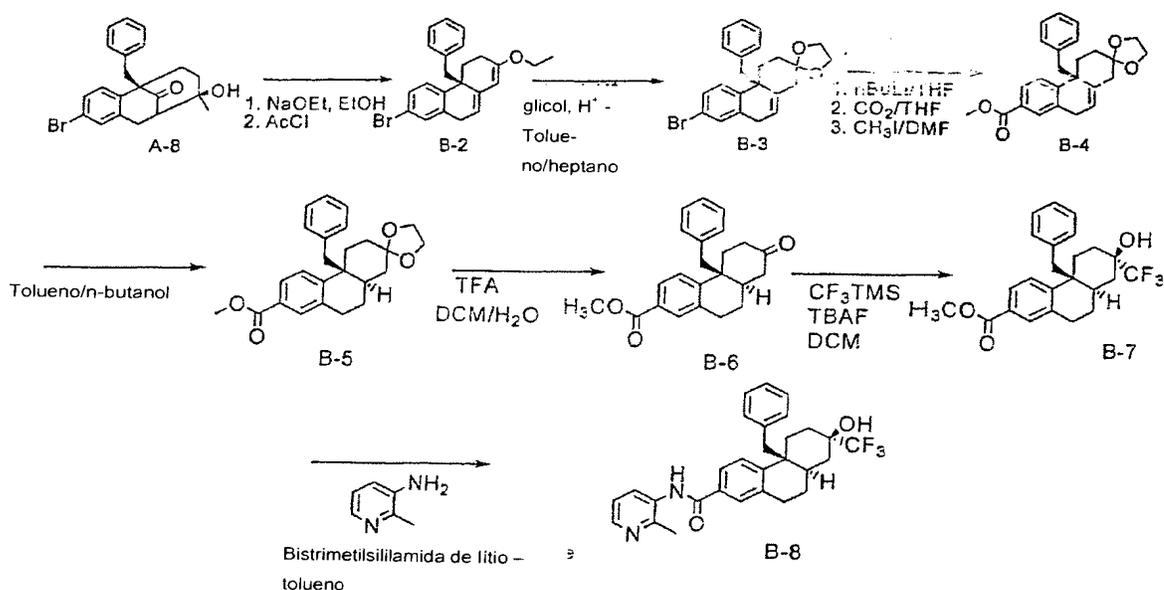
- Os esquemas sintéticos gerais são apresentados para propósitos de ilustração e não pretendem ser limitantes.

### ESQUEMA A



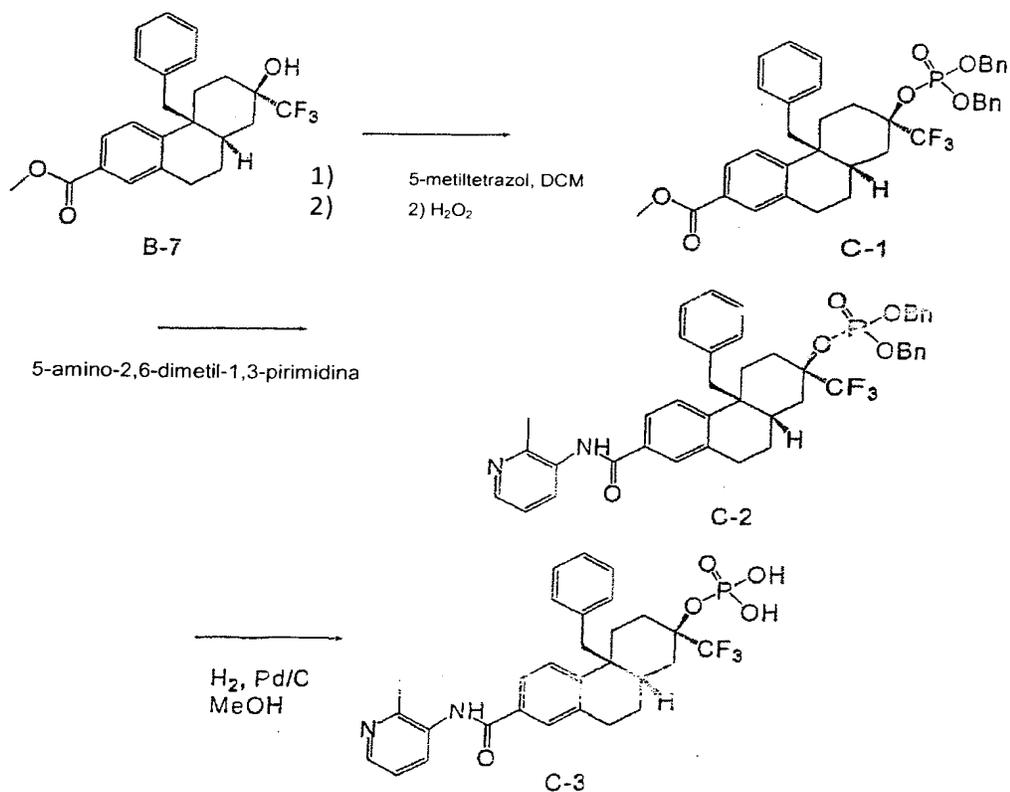
A 1(*R*)-Benzil-5-bromo-9(*S*)-hidro-10(*R*)-hidróxi-10(*R*)-metil-triciclo[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]trideca-2,4,6-trien-13-ona de Fórmula A-8 foi preparada usando o protocolo descrito no Esquema A, que é geralmente descrito no WO 00/66522. Ph descreve Fenila. Bn descreve Benzila. O composto A-1 pode ser comprado (por exemplo, VOUS e Riverside; No. CAS 4133-35-1). O Composto A-2 pode ser preparado conforme descrito em *Org. Syn.* 1971, 51, 109-112.

### ESQUEMA B



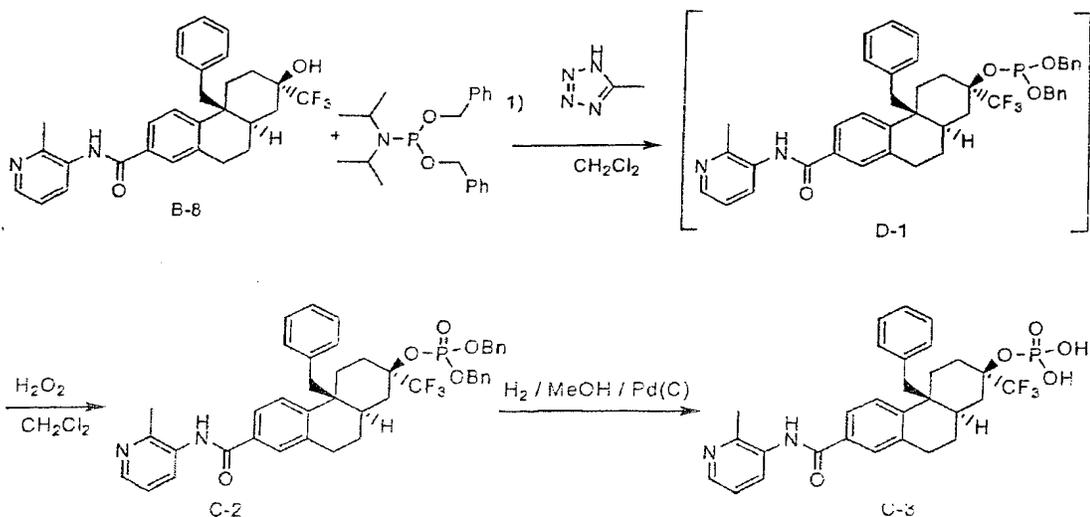
A (4 $\beta$ *S*,7*R*,8 $\alpha$ *R*)-4 $\beta$ -benzil-7-hidróxi-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluormetil)-4b,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida foi preparada conforme descrito no Esquema B.

### ESQUEMA C



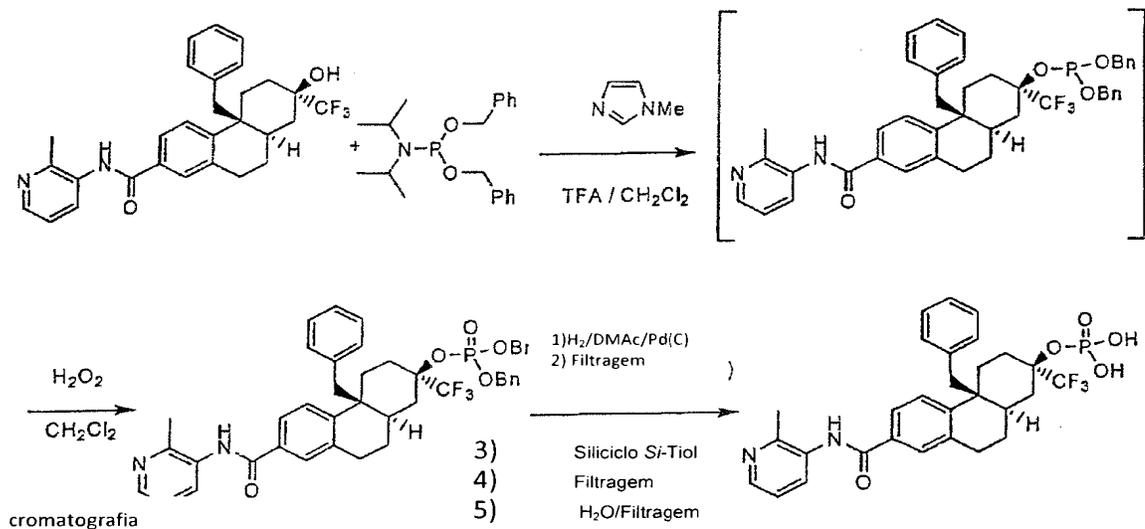
O di-hidrogeno fosfato de (2*R*,4*α**S*,10*α**R*)-4*α*-benzil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluormetil)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octa-hidrofenantren-2-ila de C-3 foi preparado conforme descrito no Esquema C. Bn descreve benzila.

## 5 ESQUEMA D



O di-hidrogeno fosfato de (2*R*,4*α**S*,10*α**R*)-4*α*-benzil-7-((2-metilpirrolidin-3-il)carbamoil)-2-(trifluormetil)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octa-hidrofenantren-2-ila de C-3 foi preparado conforme descrito no Esquema D. Bn descreve benzila. Ph descreve fenila.

## 5 ESQUEMA E

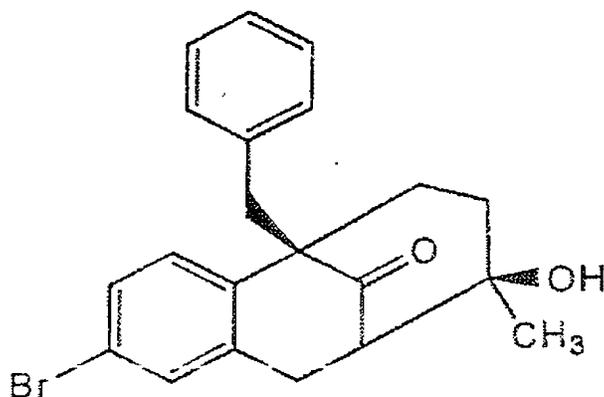


O di-hidrogeno fosfato de (2*R*,4*α**S*,10*α**R*)-4*α*-benzil-7-((2-metilpirrolidin-3-il)carbamoil)-2-(trifluormetil)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octa-hidrofenantren-2-ila de C-3 foi preparado conforme descrito no Esquema E. Bn descreve benzila. Ph descreve fenila.

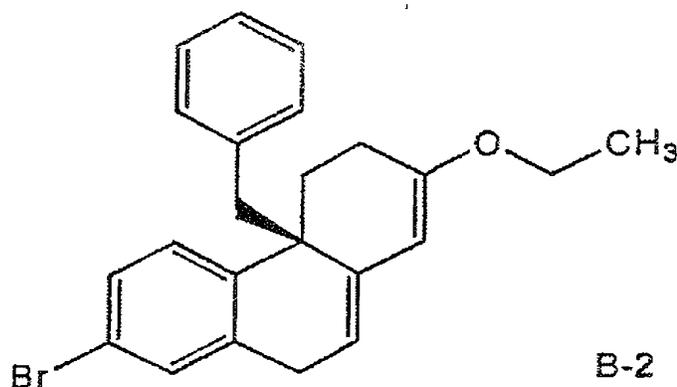
10

## H. PREPARAÇÕES E EXEMPLOS

O Material de Partida A-8 é 1(*R*)-Benzil-5-bromo-9(*S*)-hidro-10(*R*)-hidróxi-10(*R*)-metil-triciclo[7.3.10<sup>2,7</sup>]trideca-2,4,6-trien-13-ona conforme mostrado pela fórmula que segue:

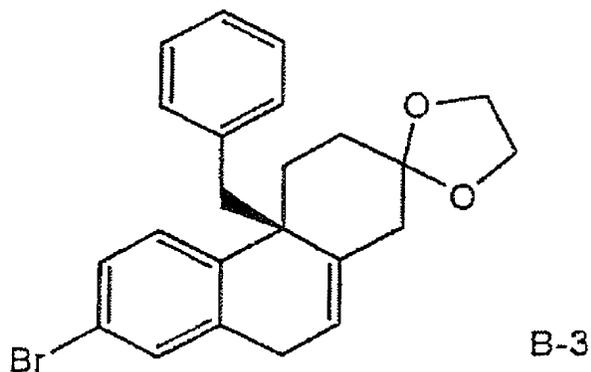


A-8

Preparação 1: (S)-4 $\alpha$ -Benzil-7-bromo-2-etóxi-3,4,4 $\alpha$ ,9-tetra-hidrofenantreno

O Material de Partida A-8 (450 g; 1,17 mol) foi dissolvido em etanol (4,5 L) em temperatura ambiente. Etóxido de sódio 21% em etanol (44 mL; 0,12 mol) foi adicionado e a mistura foi aquecida para refluxo por três horas. Uma vez o Material de Partida A-8 consumido, a mistura de reação foi esfriada para -25° C. Cloreto de acetila (250 mL; 3,51 mmols) foi lentamente adicionado à mistura enquanto a temperatura era mantida próximo a -25°C. Após a adição estar completa, a mistura foi aquecida para 0°C e mantida aí até que o intermediário enona fosse consumido. A mistura era pasta fluida neste ponto. Etóxido de sódio 21% em etanol (1,31 L; 3,51 mmols) foi adicionado à mistura enquanto a temperatura era mantida entre -5°C e 5°C. Se a mistura não fosse básica, mais etóxido de sódio era adicionado. A temperatura da mistura foi aumentada para 25°C e então diluída com água (5,9 L). A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com água (3 X). O composto de título (440 g; 85% de área) foi obtido como um sólido bege. <sup>1</sup>H RMN (DMSO)  $\delta$  ppm: 1,27 (t, 3H), 1,65 (dt, 1H), 2,06 (d, 1H), 2,21 (dd, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,85 (q, 2H), 5,45 (m, 2H), 6,44 (d, 2H), 6,98 (t, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H).

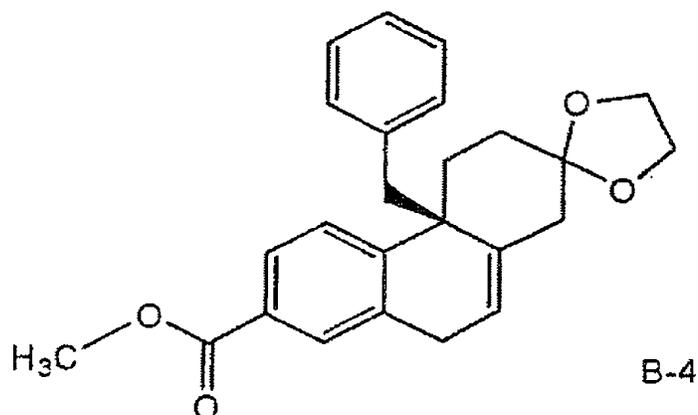
Preparação 2: (S)-4 $\alpha$ -Benzil-7-bromo-2,2-(1,2-etilenodióxi)-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9-hexa-hidrofenantreno



O (S)-4 $\alpha$ -benzil-7-bromo-2-etóxi-3,4,4 $\alpha$ ,9-tetra-hidrofenantreno (1270 g; 3,2 mmols; 85% de área, que pode ser preparado conforme descrito na preparação 1) foi dissolvido em tolueno (6,45 L). O etileno glicol (898 mL; 16,1 mmols) e o ácido p-toluenossulfônico (6,1 g; 0,03 mmol) foram adicionados e a reação aquecida para refluxo. Solvente (1 L) foi destilado da mistura e substituído com tolueno fresco (1 L). Este processo de destilação foi repetido mais duas vezes. Mais ácido p-toluenossulfônico (6,1 g) foi adicionado cada vez que tolueno fresco foi adicionado. Durante a reação, dois intermediários (detectados através de LC) foram formados enquanto o substrato era convertido em produto. O ponto final da reação era um ponto de equilíbrio entre dois intermediários e o produto. Uma vez atingido o ponto final, a mistura foi esfriada para temperatura ambiente. A mistura foi lavada com NaOH 0,5M (2 L). As fases separaram-se rapidamente e ambas eram escuras com uma pequena capa fragmentada (*rag layer*). A mistura foi lavada com água (2 L). As fases separaram-se muito lentamente. A mistura foi seca através de destilação azeotrópica. Metanol (4 L) foi adicionado à mistura e solvente (4 L) foi destilado a partir da mistura. A adição de metanol e destilação de solvente foram repetidas mais duas vezes. Metanol foi adicionado à mistura e precipitação aconteceu alguns minutos depois. Mais metanol (4 L) foi adicionado à mistura e então trazida para refluxo. Após 30 minutos, a mistura foi esfriada para 0° C. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com metanol frio (2 x 2L). O sólido foi seco em um forno a vácuo a 65° C. O composto de título (882 g; 98% de área) foi obtido como um sólido bege. <sup>1</sup>H RMN (DMSO)  $\delta$  ppm: 1,71 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,31 (dd, 1H), 2,39 (m,

1H), 2,68 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,86 (m, 4H), 5,45 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H).

Preparação 3: (S)-Metil 4 $\beta$ -benzil-7,7-(1,2-etilenodióxi)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,10-hexa-hidrofenantreno-2-carboxiliato



5            O        (S)-4 $\alpha$ -Benzil-7-bromo-2,2-(1,2-etilenodióxi)-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9-hexa-hidrofenantreno (719 g; 1,75 mol, que pode ser preparado conforme descrito na Preparação 2) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (7,19 L) e esfriado para -70° C. O n-butil lítio 1,6 M em hexano (2270 mL; 2,27 moles) foi adicionado em uma taxa de modo que a temperatura foi mantida abaixo de -

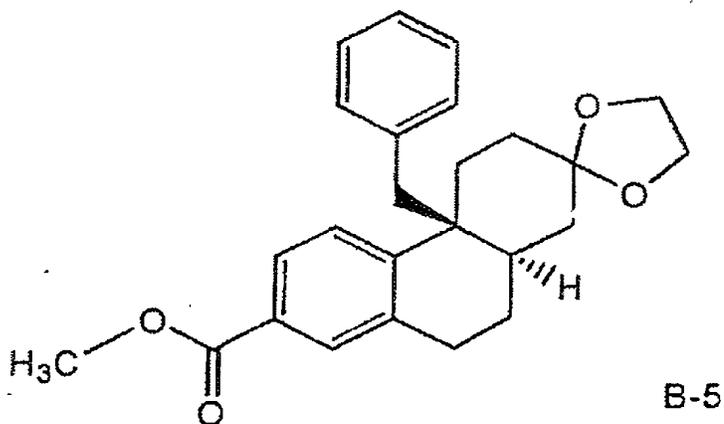
10        60° C. A mistura foi mantida mais 15 minutos após a adição. Dióxido de carbono (108 g; 2,45 mmols) foi adicionado enquanto a temperatura era mantida abaixo de -60° C. A mistura foi mantida por mais 15 minutos após a adição. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente. Solvente (7 L) foi destilado da mistura em pressão atmosférica. DMF (7 L) foi adicionado à

15        mistura. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente. Iodeto de metila (152 mL; 2,45 moles) foi adicionado e a mistura foi mantida até que a reação estivesse completa (~1 hora). A mistura foi aquecida para 70°C e solvente foi destilado através de redução gradual da pressão para 70 mmHg. Água (6,5 mL) foi lentamente adicionada à mistura para precipitar o produto. A mistura

20        foi filtrada e o sólido lavado com água (3 X). O sólido foi seco no filtro. O produto bruto (736 g; 74% de área) foi obtido como um sólido bege. O produto foi purificado através de cromatografia. 463 g de produto foram recuperados da cromatografia. Este material foi separado de n-heptano (6130 mL). 394 g do composto de título foram recuperados. Mais 70 g do composto de

título foram recuperados do liquor-mãe através de cromatografia.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  ppm: 1,74 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,33 (dd, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,87 (m, 7H), 5,49 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H).

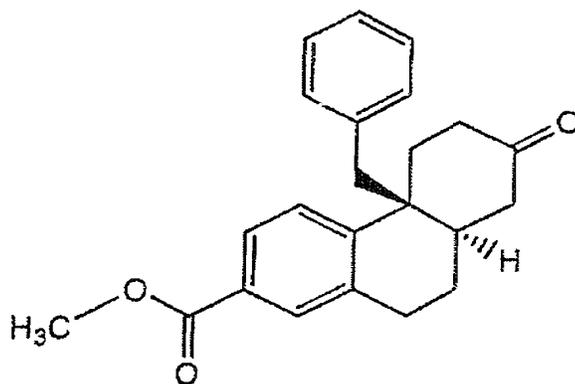
Preparação 4: (4 $\beta$ S,8 $\alpha$ R)-Metil 4 $\beta$ -benzil-7,7-(1,2-etilenodióxi)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxilato



O (S)-Metil 4 $\beta$ -benzil-7,7-(1,2-etilenodióxi)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,10-hexahidrofenantreno-2-carboxilato (201 g; 0,515 moles, que pode ser preparado conforme descrito na Preparação 3) e 50 ml de etileno glicol foram dissolvidos em tolueno (2,0 L) em uma autoclave. A isto foram adicionados 10 gramas de Pd/C 5% (catalisador seco). A autoclave foi então vedada e purgada com nitrogênio (três ciclos) seguido por hidrogênio (três ciclos). A reação foi realizada por 18 horas com uma pressão de 652,9 KPa (80 psig) e temperatura de 50° C. Análise HPLC para término e seletividade (seletividades típicas são: 95 a 5, *Trans* a *Cis*). A suspensão foi filtrada em Celite<sup>®</sup> para remover o catalisador e a solução de tolueno é concentrada a 50° C, sob vácuo, para aproximadamente 200 ml. Enquanto ainda a 50° C, 1 L de 1-butanol foi adicionado e a solução aquecida para 60° C, até clara. Quando do esfriamento, o composto de título sólido resultante foi isolado através de filtragem a vácuo (196 gramas; 97%; *Trans* a *Cis* 95,75 a 4,24).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,79 (s amplo, 1H, Ar-H), 7,47 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 7,13-7,05 (cm, 3H, Ar-H), 6,56-6,53 (cm, 2H, Ar-H), 6,43 (d, J=9Hz, 1H, Ar-H), 4,04-3,93 (cm, 4H, 2-CH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08-3,03 (cm, 3H, CH<sub>2</sub>, CH-

H), 2,63 (d, J=15Hz, CH-H), 2,22-1,72 (cm, 8H, 4-CH<sub>2</sub>), 1,57 (cm, 1H, CH-H). <sup>13</sup>C RMN (CHCl<sub>3</sub>, δ): 167,7, 149,2, 137,7, 136,4, 131,1, 130,5, 127,5, 127,8, 127,7, 127,4, 126,3, 125,5, 108,9, 64,6, 64,5, 52,1, 40,5, 39,8, 38,3, 35,8, 31,6, 30,3, 27,9, 24,6.

- 5 Preparação 5: (4βS,8αR)-Metil 4β-benzil-7-oxo-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato

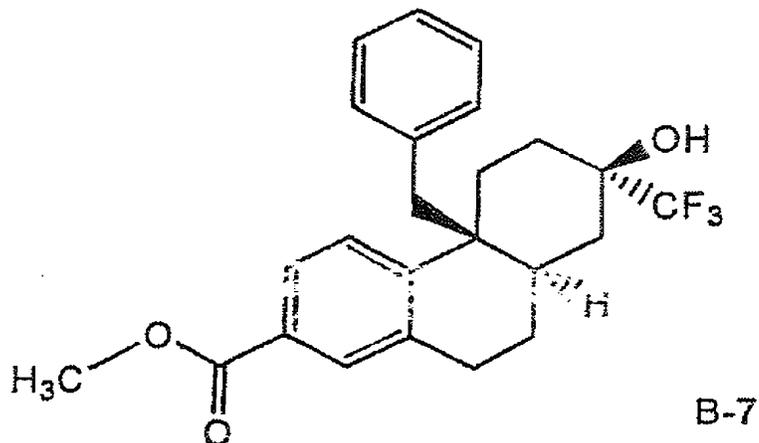


B-6

O (4βS,8αR)-metil 4β-benzil-7,7-(1,2-etilenodióxi)-

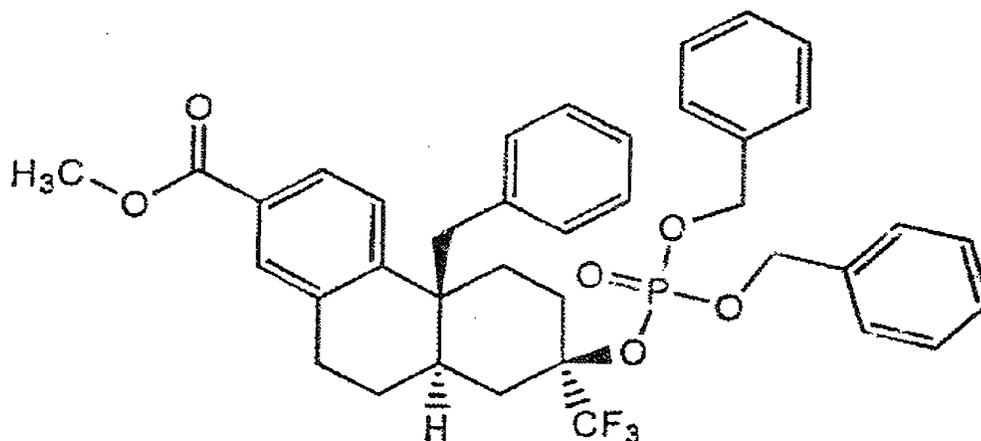
- 4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato (150 g, 382 mmols, que pode ser preparado conforme descrito na Preparação 4) foi dissolvido em diclorometano (630 ml). Água (270 ml) foi adicionada com agitação seguida por ácido trifluoracético (73 ml, 1150 mmols) através de funil de adição durante 30 minutos, mantendo a temperatura interna abaixo de 30°C. Após a adição estar completa, a reação foi aquecida a 40°C por 2 horas. Checagem de processo indicou reação incompleta com em torno de 9% (por cento de área) de material de partida. As camadas foram separadas e água fresca (270 ml) e ácido trifluoracético (31 ml) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 40°C por 1 hora. Este processo foi continuado até que o material de partida fosse consumido. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso 5% (300 ml), água (300 ml) e seca em MgSO<sub>4</sub> e concentrada até secagem para dar 126,4 g do composto de título (representando um rendimento de 95%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ ppm: 7,70 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,6 (d, J = 5,70 Hz, 2H), 6,45 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,04-1,48 (m, 11H).

Preparação 6: (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-Metil 4 $\beta$ -benzil-7-hidróxi-7-(trifluormetil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxilato



O (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-metil 4 $\beta$ -benzil-7-oxo-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxilato (118 g, 0,339 mol, que pode ser preparado  
 5 conforme descrito na Preparação 5) dissolvido em diclorometano foi esfriado para -50° C. A solução ficou turva. Fluoreto de tetrabutilamônio 1,0 M uma solução em THF (3,4 ml, 0,003 mol) foi adicionado sem nenhuma mudança de temperatura notável. Trifluorimetilsilano (79 ml, 0,51 mol) foi adicionado durante 20 minutos com uma mudança de cor de laranja brilhante para cor  
 10 vermelho-claro. A mistura de reação foi mantida a -50° C por cerca de 2 horas e então deixada aquecer para 0° C. Fluoreto de tetrabutilamônio (340 ml, 0,34 mol) foi adicionado muito lentamente a 0° C à mistura de reação durante 45 minutos. Um exoterma foi observado com evolução de gás. A mistura de reação foi agitada 10 minutos e análise HPLC indicou dessililação completa. Água (1 L) foi adicionada à mistura de reação e com agitação vigorosa e deixada aquecer para temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água (1 L). A camada orgânica foi concentrada e cromatografada para produzir 72 g, 51% do composto de título, com um adicional de 32 g de produto impuro. <sup>1</sup>H RMN (DMSO)  $\delta$  ppm: 7,70 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,5 (dd, J=1,2, 6,6 Hz, 2H), 6,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,09-1,21 (m, 13H).

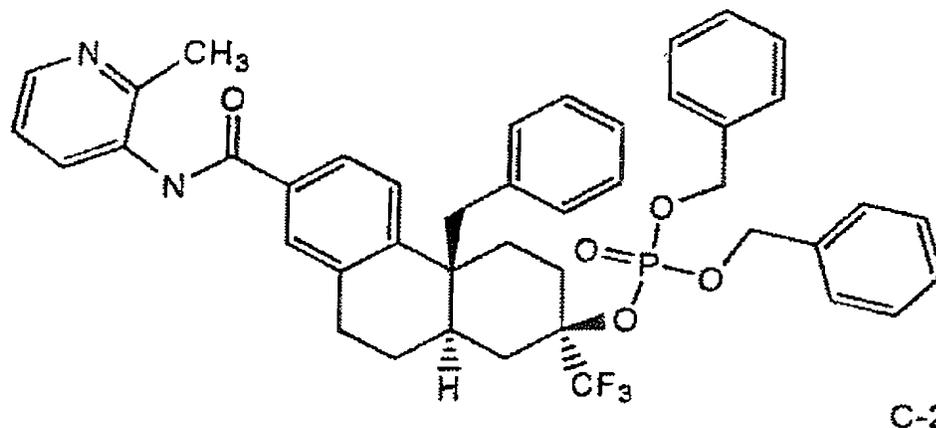
Preparação 7: (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-Metil 4 $\beta$ -benzil-7-(bis(benzilóxi)fosforilóxi)-7-(trifluormetil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxilato



C-1

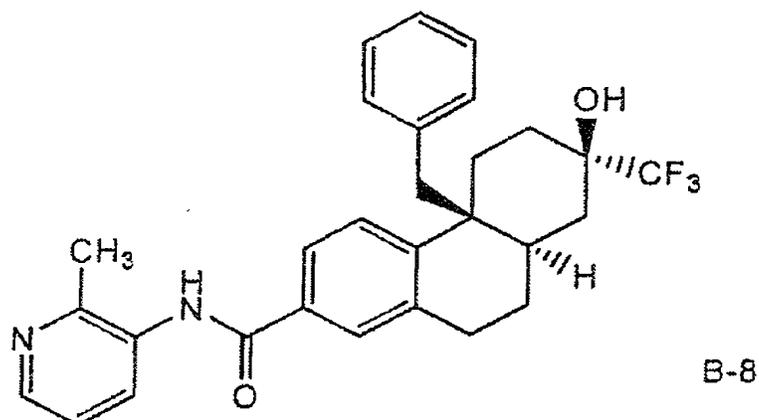
O (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-metil 4 $\beta$ -benzil-7-hidr3xi-7-(trifluormetil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxilato (5,0 g; 11,9 mmols, que pode ser preparado como na Preparação 6) e 5-metiltetrazol (3,6 g; 43,0 mmols) foram misturados juntos em diclorometano (50 mL) em temperatura ambiente. Dibenzilfosforamidita (8,3 mL; 25,1 mmols) foi adicionada e a mistura foi agitada at3 até que a reaç3o fosse completada (1 hora). A mistura foi esfriada para 0 $^{\circ}$  C e per3xido de hidrog3nio 30% (10 mL) foi adicionado. A reaç3o foi agitada at3 até que a oxidaç3o estivesse completa (30 minutos). A fase aquosa foi separada da fase org3nica. A fase org3nica foi lavada com meta-bissulfito de s3dio 10% (50 mL). A fase org3nica foi seca com sulfato de magn3sio anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado atrav3s de cromatografia de silica-gel com acetato de etila 15% em hexanos. O composto de t3tulo purificado (8,41 g; 94% de rendimento) foi obtido como um 3leo incolor que continha acetato de etila 6% em peso.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO):  $\delta$  1,31 (t, 1H), 1,63-1,92 (m, 3H), 2,05-2,35 (m, 3H), 2,63 (d, 1H), 2,75-3,16 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 5,13 (m, 4H), 6,43 (d, 1H), 6,49 (m, 2H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 12H), 7,71 (d, 1H).

Preparação 8: Fosfato de dibenzil (2R,4 $\alpha$ S,10 $\alpha$ R)-4 $\alpha$ -benzil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluormetil)-1,23,4,4 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ -octa-hidrofenantreno-2-ila



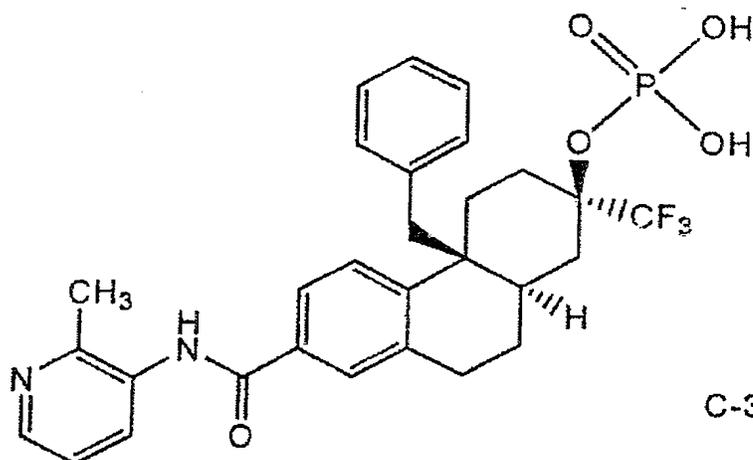
O (4βS,7R,8αR)-metil 4β-benzil-7-(bis(benzilóxi)fosforilóxi)-7-(trifluormetil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxilato (7,9 g 11,6 mmols, que pode ser preparado como na Preparação 7) e 3-amino-2-picolina (1,3 g; 12,2 mmols) foram misturados juntos em tetra-hidrofurano e esfriados para 0°C. A solução 1M de bis(trimetilsilil)amida de lítio em tetra-hidrofurano (24 mL; 24,4 mmols) foi adicionada enquanto mantendo a temperatura abaixo de 10°C. A mistura foi agitada por 30 minutos. Água (50 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel com acetato de etila 70% em hexanos. O composto de título purificado (6,79 g; 68% de rendimento) foi obtido como uma goma amarela que continha acetato de etila 6% em peso. <sup>1</sup>H RMN (DMSO): δ 1,33 (t, 1H), 1,66-1,93 (m, 3H), 2,08-2,34 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,68 (d, 1H), 2,76-3,19 (m, 4H), 5,14 (m, 4H), 6,47 (d, 1H), 6,56 (m, 2H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,20-7,53 (m, 12H), 7,71 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,93 (s, 1H).

Exemplo 1: (4βS,7R,8αR)-4β-Benzil-7-hidróxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluormetil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida



O (4βS,7R,8αR)-metil 4β-benzil-7-hidróxi-(trifluormetil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxilato (10 g; 23,9 mmols), que pode ser preparado conforme descrito na Preparação 6), e 3-amino-2-picolina (2,71 g; 25,1 mmols) foram dissolvidos em tolueno (200 mL). A bis(trimetilsilil)amida de lítio 1M em tetra-hidrofurano (74,1 mL; 74,1 mmols) foi adicionada em uma taxa de modo que a temperatura foi mantida abaixo de 35° C. Houve um leve exoterma e um sólido precipitou durante a adição. A mistura foi mantida mais 30 minutos após a adição. Água (250 mL) foi adicionada à mistura. Houve um leve exoterma e o sólido dissolveu. Acetato de etila (50 mL) foi adicionado à mistura para assegurar que o produto não precipitou. Agitação foi parada para permitir que as fases separassem. A fase aquosa foi removida. A fase orgânica foi lavada com água (250 mL). Solvente (230 mL) foi destilado em pressão atmosférica a partir da fase orgânica. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com tolueno (2 vezes) seguido por heptano (2 vezes). O sólido foi seco em um forno a vácuo a 70° C. O composto de título do presente exemplo (10 g) foi obtido como um sólido bege. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ ppm: 1,32 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,68 (d, 1H), 3,08 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,59 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 9,91 (s, 1H).

Exemplo 2: Di-hidrogeno fosfato de (2R,4αS,10αR)-4α-benzil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluormetil)-1,2,3,4,4α,9,10,10α-octa-hidrofenantreno-2-ila



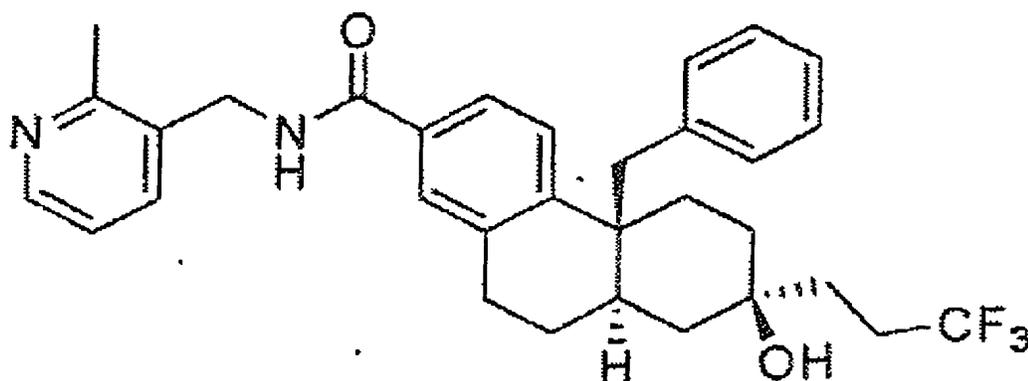
O fosfato de dibenzil (2*R*,4*aS*,10*aR*)-4*α*-benzil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluormetil)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octa-hidrofenantreno-2-ila (6 g; 7,9 mmols, que pode ser preparado conforme descrito na Preparação 8) foi dissolvido em metanol (120 mL). Paládio sobre carbono 5% (água 63%) (1,3 g; 0,4 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura foi tratada com hidrogênio 344,7 KPa (50 psi) em temperatura ambiente. A reação parou com 12% do intermediário monobenzílico restante. A mistura foi filtrada em uma almofada de Celite<sup>®</sup>. Catalisador fresco (1,3 g) foi adicionado à solução e submetido novamente a condições de hidrogenação. Uma vez completa a reação, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite<sup>®</sup>. A solução foi concentrada para cerca de 60 mL através de destilação e não usando um evaporador giratório. Durante a destilação um sólido branco precipitou-se. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com metanol. O sólido foi seco em um forno a vácuo a 70°C. O composto do presente exemplo (3,36 g; 75% de rendimento) foi obtido como um sólido branco e tinha uma pureza LC de 98% de área. <sup>1</sup>H RMN (DMSO): δ 1,33 (t, 1H), 1,69-1,98 (m, 3H), 2,07-2,29 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,61-2,80 (m, 2H), 2,93-3,19 (m, 3H), 3,30 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,29 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,75 (dd, 2H), 8,33 (dd, 1H), 9,96 (s, 1H).

#### I. DADOS BIOLÓGICOS

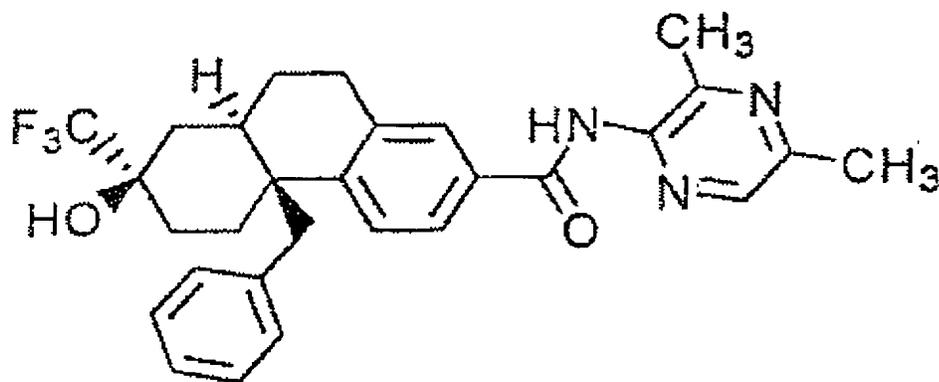
Para as descrições que seguem, os comparadores são compostos tricíclicos (vide, por exemplo, WO 2000/66522). Os compostos de exem-

pló e comparadores foram preparados na Pfizer. Prednisolona foi usada como um comparador clinicamente relevante (P-6004; Sigma-Aldrich, St. Louis).

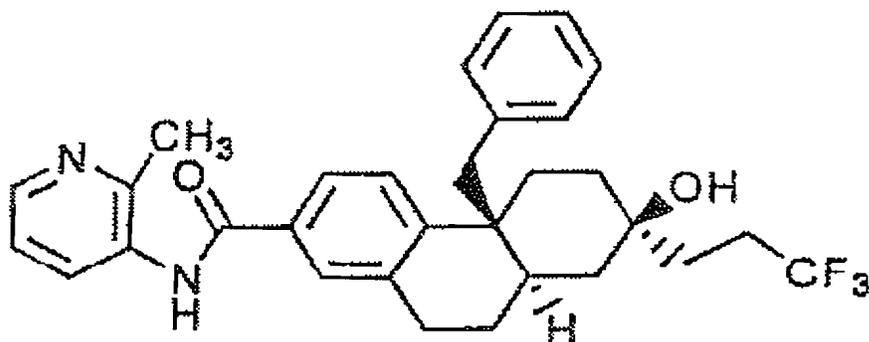
O comparador A é (4 $\beta$ S,7S,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -benzil-7-hidr3xi-N-((2-metilpiridin-3-il)metil)-7-(3,3,3-trifluorpropil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida tendo a estrutura que segue:



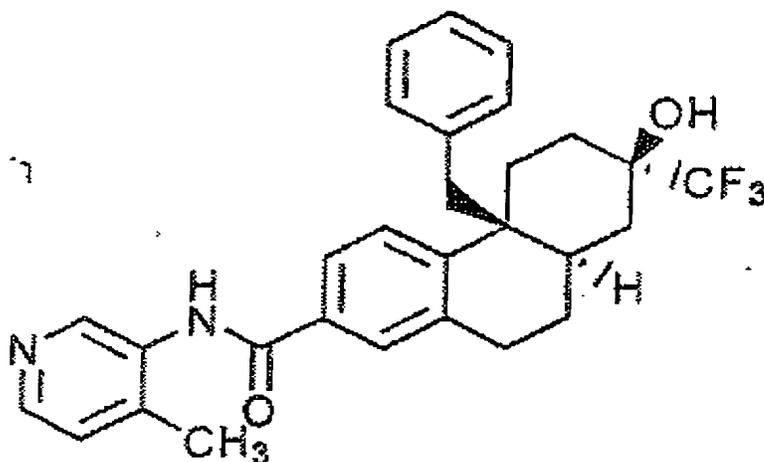
O comparador B é (4 $\beta$ S,7S,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -benzil-N-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-7-hidr3xi-7-(trifluormetil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida tendo a estrutura que segue:



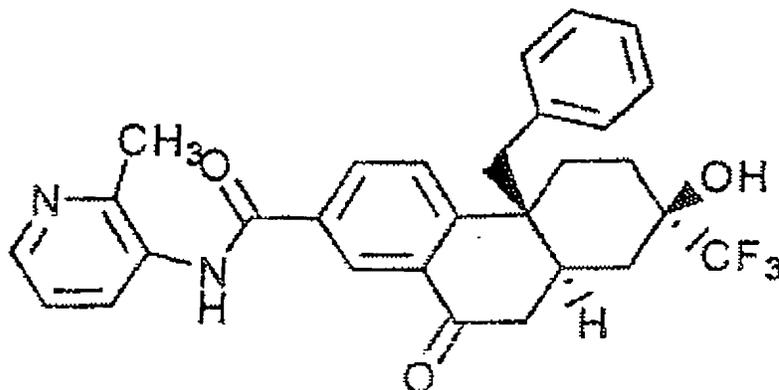
O comparador C é (4 $\beta$ S,7S,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -benzil-7-hidr3xi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(3,3,3-trifluorpropil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida, tendo a estrutura que segue:



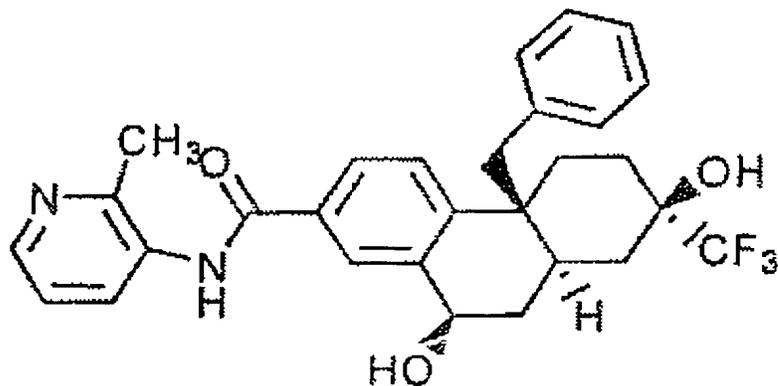
O comparador D é (4β*S*,7*S*,8α*R*)-4β-benzil-7-hidróxi-N-(4-metilpiridin-3-il)-7-(trifluormetil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida tendo a estrutura que segue:



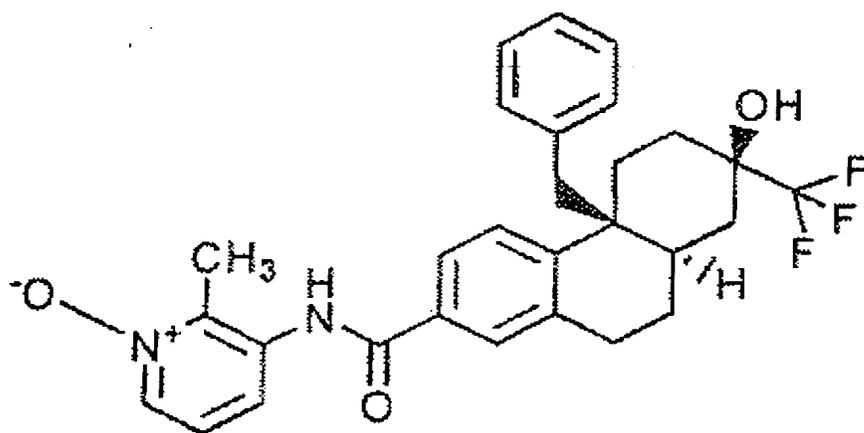
O comparador E é (4β*S*,7*S*,8α*R*)-4β-benzil-7-hidróxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-(trifluormetil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida tendo a estrutura que segue:



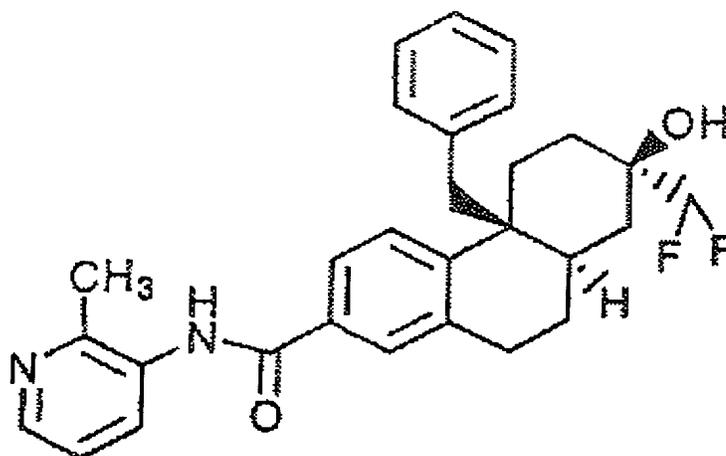
O comparador F é (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R,10R)-4 $\beta$ -benzil-7,10-di-hidróxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluormetil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida tendo a estrutura que segue:



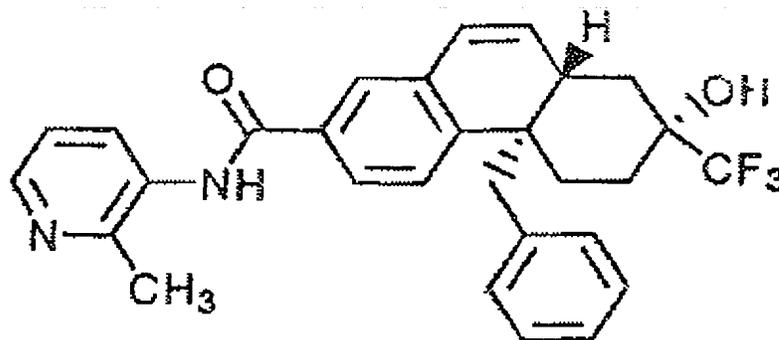
O comparador G é:



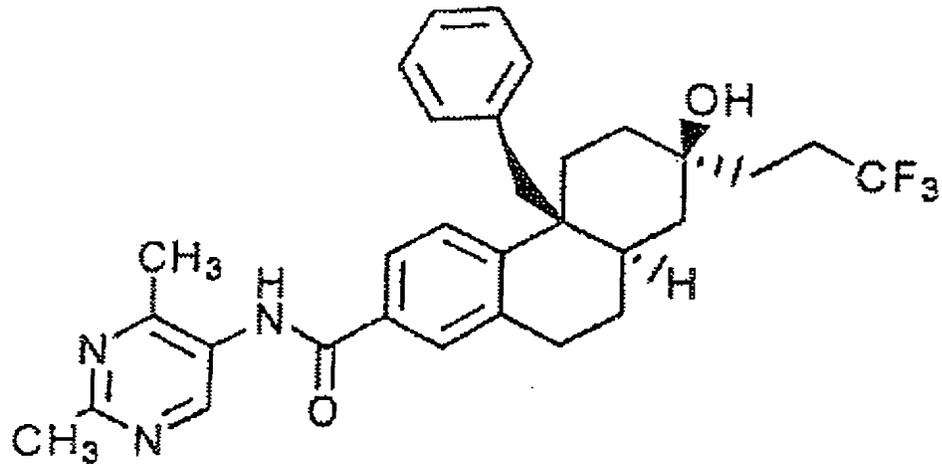
- 5 O comparador H é (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -benzil-7-(difluormetil)-7-hidróxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida tendo a estrutura que segue:



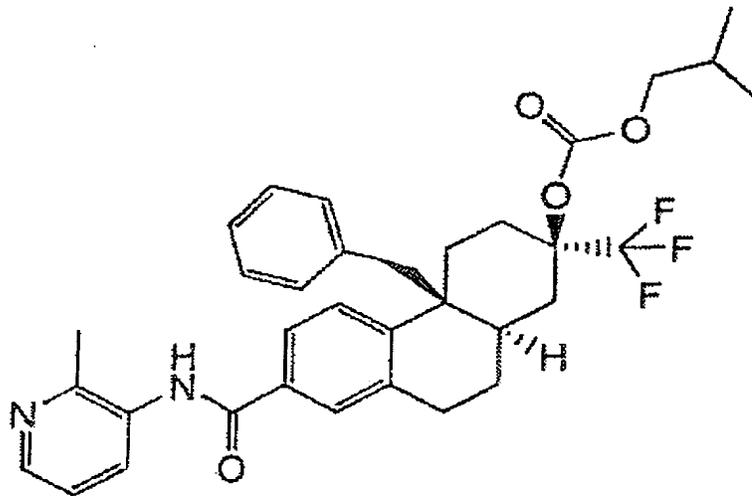
O Comparador I é (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -benzil-7-hidróxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluormetil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida, tendo a estrutura que segue:



O Comparador J é (4 $\beta$ S,7S,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -benzil-N-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)-7-(hidróxi-7-(3,3,3-trifluoropropil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octa-hidrofenantreno-2-carboxamida tendo a estrutura que segue:



O Comparador K é isobutil carbonato de (2*R*,4*α**S*,10*α**R*)-4*α*-benzil-7-((2-metilpirimidin-3-il)carbamoil)-2-(trifluormetil)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octa-hidrofenantreno-2-ila, tendo a estrutura que segue:



#### Conversão do Exemplo 2 no Exemplo 1

- 5 A monocamada de célula Caco-2 é um modelo de cultura de tecido *in vitro* do epitélio intestinal. Essas células são de origem colônica humana e tornam-se enterócitos integralmente diferenciados, polarizados, em 2-3 semanas. Uma vez diferenciadas, essas células têm junções fortes e expressam vários processos bioquímicos tal como transportadores de efluxo
- 10 ativos incluindo P-glicoproteína (P-gp). Com este modelo, é possível determinar a permeabilidade aparente ( $P_{app}$ ) de um composto através da monocamada de célula CaCo-2 polarizada.

Um ensaio A→B é realizado com monocamadas de célula Caco-2 para determinar a  $P_{app}$  do composto da câmara A para a câmara B. Esta  $P_{app}$  é representativa de transporte de composto luminal (intestino) para serosal (sangue) através do epitélio intestinal que pode ser visto durante absorção intestinal.

O Exemplo 2 não atravessou significativamente uma monocamada de célula Caco-2 (A→B,  $P_{app} = 1,15e^{-6}$  cm/seg), enquanto aplicação do Exemplo 2 ao compartimento apical resultou em uma elevação significativa do Exemplo 1 em ambos os compartimentos apical e basolateral. Os dados indicam um mecanismo envolvendo desfosforilação do Exemplo 2 para Exemplo 1 por fosfatases alcalinas ligadas à membrana localizadas no epitélio intestinal, seguido por absorção do Exemplo 1 através da monocamada de célula Caco-2 (A→B,  $P_{app} = 37,5e^{-6}$  cm/seg).

Dosagem oral do Exemplo 2 (30 e 200 mg/kg) em ratos canulados na veia portal resultou na detecção do Exemplo 1, mas não Exemplo 2, em amostras de plasma da veia portal durante um período de tempo de quatro horas. Esses resultados indicaram a ocorrência de hidrólise de primeira passagem intestinal do Exemplo 2 para Exemplo 1 e absorção intestinal seletiva do Exemplo 1.

O Exemplo 2 demonstra solubilidade aumentada e dissolução intrínseca, o que resulta em um perfil de absorção oral aperfeiçoado em ratos com exposição alta (1,61  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  [vs. 0,46  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  do Exemplo 1] e  $C_{max}$  (0,59  $\mu\text{g}/\text{mL}$  [vs. 0,13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para Exemplo 1]), bem como tempo menor para  $C_{max}$  (0,8 h [vs. 1,5 h para Exemplo 1]) em cachorros. A biodisponibilidade do Exemplo 2 foi aperfeiçoada comparado com o Exemplo 1 em ratos ( $F = 59\%$  para Exemplo 2;  $F = 17\%$  para Exemplo 1).

#### DADOS IN VITRO

Nome	GRFP IC <sub>50</sub> (nM)	IL-6 IC <sub>50</sub> (nM)	IL-6 Inibição %	TNF $\alpha$ IC <sub>50</sub> (nM)	TNF $\alpha$ Inibição %
Exemplo 1 Sal de HCl	1,31	,400	76,9	92,1 (28,8) <sup>a</sup>	77,1 (62) <sup>a</sup>
Exemplo 1 Ba- se livre		,360	86,1		
Exemplo 2	79,0 (42) <sup>a</sup>	60 (17) <sup>a</sup>	60,2 (80) <sup>a</sup>		
Comparador A	7,10	>36,4	59,9	>1000	35
Comparador B	0,35	4	75,8		
Comparador C	1,22	1,1	82,6		
Comparador D	2,06	1,3	79,8		
Comparador E	1,18	1,1	79,7		
Comparador F	1,9	7	83,3		
Comparador G	2,13	2,1	80,1		
Comparador H	8,03	4,3	64,9		
Comparador I	9,12	2,8	67,5		
Comparador J	4,58	291	55		
Comparador K	895				
Prednisolona	0,526	4,2 (4,6) <sup>a</sup>	102 (100) <sup>a</sup>	14,9 (15,6) <sup>a</sup>	100

<sup>a</sup> indica resultados adicionais que foram encontrados.

*GRFP: Ligação de receptor de glucocorticoide*

O ensaio de ligação de ligante de polarização de fluorescência de receptor de glucocorticoide (GRFP) é usado para avaliar ligação direta de compostos de teste com proteína glucocorticoide (GR) de comprimento integral. Reagentes para este ensaio são comprados da Invitrogen em um estojo de teste. Um ligante de GR marcado com fluorescente é usado como um traçador fluorescente e compostos de teste competem com o traçador fluo-

rescente para ligação com GR. A mudança no valor de polarização na presença de compostos de teste é devido à ligação de compostos de teste a GR e é usada para determinar  $IC_{50}$  e afinidade de ligação relativa de compostos de teste a GR.

#### 5 *IC<sub>50</sub> de IL-6 e % de Inibição*

Células epiteliais de pulmão A549 humanas (American Type Culture Collection, Rockville, MD) foram cultivadas em meio F-12K da Kaighn com penicilina-estreptomicina (10 U/mL) e soro bovino fetal inativado com calor 10% (todos da Invitrogen, Grand Island, NY). Células A549 foram postas em placa em uma densidade de 30.000 células/poço em placas de 96 poços e incubadas da noite para o dia a 37° C e com CO<sub>2</sub> 5%. As células ficaram sem soro através de substituição do meio de crescimento com meio F-12K da Kaighn livre de soro com penicilina-estreptomicina (10 U/mL) e, novamente, incubação da noite para o dia a 37° C e com CO<sub>2</sub> 5%. No terceiro dia, o meio foi substituído com meio sem soro fresco e as células foram incubadas com ou sem composto (veículo era DMSO em concentração máxima de 0,1%) por aproximadamente 1 hora e então estimuladas com 1 ng/mL de IL-1 $\beta$  humano recombinante (R&D Systems, Minneapolis, MN) por 20 horas a 37° C e com CO<sub>2</sub> 5%. Os sobrenadantes de célula foram coletados para determinação dos níveis de IL-6 usando placas Single Spot de 96 poços MSD (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) conforme as instruções do fabricante. As placas foram lidas com um MSD Sector Imager 6000. Prednisolona (1  $\mu$ M) foi usada como um inibidor máximo e definido o controle de inibição 100%. Veículo foi usado para definir o controle de inibição 0%. Inibição percentual para cada concentração de composto, com relação a esses controles, foi calculada usando Excel (Microsoft, Redmond, WA). Valores  $IC_{50}$  foram gerados usando *software* de análise de dados GraFit 5.0 (Erithacus Software Ltd., Surrey, UK).

#### *IC<sub>50</sub> de TNF $\alpha$ e Inibição %*

Células pré-monocíticas U937 humanas (American Type Culture Collection, Rockville, MD) foram cultivadas em RPMI 1640 com glutamina (2 mM), penicilina-estreptomicina (10 U/mL) e soro bovino fetal inativado com

calor 10% (todos da Invitrogen, Grand Island, NY). As células foram diferenciadas para um fenótipo de monócito/macrófago com forbol 12-miristato 13-acetato (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 20 ng/mL, da noite para o dia. As células foram então centrifugadas, o meio aspirado, as células ressuspensas em um volume igual de meio RPMI 1640 fresco com glutamina e penicilina-estreptomicina e soro bovino fetal conforme acima listado, e incubadas por 48 horas a 37° C com CO<sub>2</sub> 5%. Seguindo recuperação, as células foram raspadas, contadas e postas em placa de acordo com o planejamento experimental antes da estimulação com LPS, conforme descrito abaixo.

Células U937 foram diferenciadas e postas em placa em uma densidade de 200.000 células/poço em placas de 96 poços. As células foram incubadas com ou sem composto (veículo era DMSO em concentração máxima de 1%) por aproximadamente 1 hora e então estimuladas com 100 ng/mL de lipopolissacarídeo (LPS), sorotipo de *E. coli* 0111:B4 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) por quatro horas a 37° C e com CO<sub>2</sub> 5%. Os sobrenadantes celulares foram coletados para determinação de níveis de TNF $\alpha$  usando um ELISA tipo sanduíche da casa. Anticorpo monoclonal TNF $\alpha$  anti-humano de camundongo (clone 28401.111) e TNF $\alpha$  anti-humano de cabra biotinizado (R&D Systems, Minneapolis, MN) foram usados como os anticorpos de captura e detecção, respectivamente. Estreptavidina-peroxidase de rábano silvestre (HRP) (R&D Systems, Minneapolis, MN) e K-Blue Substrate/Red Stop (Neogen, Lexington, KY) foram usados como o sistema de detecção. Absorbância foi medida a 650 nm. Concentrações de TNF $\alpha$  foram interpoladas de uma curva padrão de proteína recombinante TNF $\alpha$  humana (R&D Systems, Minneapolis, MN) usando um modelo logístico de quatro parâmetros através de *software* de análise de dados Magellan 4.11 (Tecan, Durham, NC). Prednisolona (1  $\mu$ M) foi usada como um inibidor máximo e definido o controle de inibição 100%. Veículo foi usado para definir o controle de inibição 0%. Inibição percentual para cada concentração de composto, com relação a esses controles, foi calculada usando Excel (Microsoft, Redmond, WA). Valores IC<sub>50</sub> foram gerados usando *software* de análise de da-

dos LabStats Fit Curve V4.R7.MO (Pfizer Sandwich Laboratories, UK e Tessella Support Services, plc, Abingon, UK).

#### *SANGUE INTEGRAL HUMANO EX VIVO*

Este estudo compara a inibição de produção de IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6 e TNF $\alpha$  em sangue integral humano estimulado com LPS *ex vivo* por aglutinantes de receptor de glucocorticoide (GR) Comparador A, Exemplo 1, e prednisolona.

Sangue venoso de doadores humanos foi coletado como alíquotas de 10 ml em tubos contendo heparina de sódio (BD Vacutainer da Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NY). Sangue foi adicionado a placas de cultura de tecido de 96 poços de fundo redondo de poliestireno estéreis (Corning Costar) a 100  $\mu$ l/poço, omitindo poços externos. Meio (Meio RPMI 1640 com L-glutamina, Invitrogen Corporation, Carlsbac, CA) foi adicionado ao sangue em alíquotas de 90  $\mu$ l para um volume total de 190  $\mu$ l. Os poços externos foram cheios com 200  $\mu$ l de meio. Sangue foi posto em uma incubadora a 37°C umidificada com CO<sub>2</sub> 5% enquanto os compostos eram preparados (quase 60 minutos).

Os compostos foram preparados a partir de soluções de estoque 10 mM em sulfóxido de dimetila (DMSO, Sigma-Aldrich). Composto de estoque foi diluído serialmente 1/3 em DMSO (isto é, 5  $\mu$ l de composto + 10  $\mu$ l de DMSO), seguido por diluição de cada diluição serial 1/167 em solução veículo (DMSO 2%, etanol 30% (AAPER Alcohol and Chemical Company) e solução salina tamponada com fosfato 68% (Solução Tamponada com Fosfato da Dulbecco sem cloreto de cálcio sem cloreto de magnésio, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA). Composto ou veículo foi adicionado a sangue em alíquotas de 10  $\mu$ l como triplicatas. A concentração final de cada prednisolona e Exemplo 1 no ensaio variou de a partir de 1000 nM a 0,457 nM. Concentrações do comparador A variaram de 3000 nM a 1,4 nM. As concentrações de DMSO e etanol finais no ensaio eram 0,1% e 1,5%. As amostras foram gentilmente trituradas duas vezes para misturar e substituir na incubadora. Estoque de LPS (sorotipo de *E. coli* 0111:B4, Sigma-Aldrich), armazenado em alíquotas de 100  $\mu$ g/ml em RPMI a -20° C, foi diluído 1/50 em RPMI

para fazer uma solução de estoque de trabalho. Após 60 minutos de incubação, 10  $\mu$ l do estoque de trabalho de LPS preparado foram adicionados ao sangue para uma concentração final de 100 ng/ml, omitindo poços a serem usadas como controle negativo. As amostras foram novamente gentilmente trituradas e as placas incubadas da noite para o dia por 22 horas. Seguindo incubação, o sangue foi centrifugado a 1500 x g por 5 minutos e o plasma removido para ou congelar a -20° C ou ensaio de liberação de citocina.

Níveis de proteína IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6 e TNF $\alpha$  foram medidos usando estojos de ensaio Meso Scale (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD). Os reagentes foram deixados vir para temperatura ambiente. Placas Meso Scale foram bloqueadas com 30  $\mu$ l de diluente de ensaio de plasma/soro humano com agitação suave por 60 minutos em temperatura ambiente. As placas foram lavadas 3x com tampão de lavagem (PBS, Invitrogen Corporation, com Tween-20 0,05%, Sigma-Aldrich). Calibradores para curvas-padrão foram preparados em diluente de ensaio de plasma/soro humano como uma diluição serial 1/5 para atingir concentrações finais variando de a partir de 50000 pg/ml a 3,2 pg/ml. Amostras e calibradores foram adicionados a 20  $\mu$ g/poço, então incubadas e temperatura ambiente com agitação suave por 90 minutos. As placas foram novamente lavadas 3 vezes com tampão de lavagem. Anticorpo de detecção foi diluído em diluente de anticorpo de plasma/soro humano para 1  $\mu$ g/ml e adicionado à placa a 20  $\mu$ l/poço. As placas foram incubadas como antes por 60 minutos e lavadas novamente. Tampão de leitura T (4x) foi diluído 1:1 com m $\mu$ H<sub>2</sub>O para concentração de 2 vezes e 150  $\mu$ l adicionados a cada poço. As placas foram analisadas no SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery) para gerar valores de sinal brutos.

Valores de amostra de IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6 e TNF $\alpha$  foram verificados estar dentro das curvas-padrão do calibrador. Valores individuais foram comparados com controles positivos e negativos (sangue tratado com veículo com LPS e sangue tratado com veículo sem LPS, respectivamente) para gerar inibição %. Valores em triplicata tiveram a média tirada para cada doador. Os valores para dois doadores tiveram a média tirada (apenas um doa-

dor foi usado para IL-1 $\beta$ ) e representados graficamente usando curvas de ajuste de 4 parâmetros no aplicativo GraFit 5.0.11.

Valores Médios de Inibição de Prednisolona

Concentração (nM)	IFN $\gamma$ (inibição %)	TNF $\alpha$ (inibição %)	IL-1 $\beta$ (inibição %)	IL-6 (inibição %)
1000	99,95181	93,85394	94,92022	62,08045
333,3333	99,7687	88,98186	92,93646	40,25956
111,1111	94,99872	62,38366	73,1561	11,68419
37,03704	63,51763	27,66996	37,74411	5,032463
12,34568	25,733	12,86882	33,55115	-0,41737
4,115226	5,164324	5,308603	20,98221	-0,23188
1,371742	10,85844	6,613491	15,1055	-0,94069
0,457247	4,925277	0,525846	9,64873	2,220454

Valores Médios de Inibição do Exemplo 1

Concentração (nM)	IFN $\gamma$ (inibição %)	TNF $\alpha$ (inibição %)	IL-1 $\beta$ (inibição %)	IL-6 (inibição %)
1000	78,72981	38,06288	53,51043	8,053268
333,3333	73,47381	36,04024	57,75726	2,1505
111,1111	60,63503	27,35287	39,67173	0,943985
37,03704	51,01941	18,68644	38,24203	-0,82783
12,34568	26,70902	9,415215	21,54167	-0,36893
4,115226	-3,18296	-1,31222	11,20262	-1,06692
1,371742	19,77643	7,869405	22,38355	3,32595
0,457247	16,92723	8,956175	23,37486	-1,36819

5 Valores Médios de Inibição do Comparador A

3000	28,02163	-3,03631	16,37219	-1,97032
1000	16,52981	-5,43701	14,96801	-0,88954
333,3333	-6,31952	-4,61436	12,23526	-2,8341
111,1111	8,737671	-3,82374	8,59594	-3,49518
37,03704	-9,80677	-4,19291	17,27236	-3,52461
12,34568	0,016012	0,030908	22,84851	-1,12581
4,115226	-1,69672	-0,86051	22,01534	-4,3436
1,371742	18,09167	18,1316	31,97474	1,459164

DADOS IN VIVO

Nome	mCIA Terapêutica (ED <sub>50</sub> dose)	mCIA Terapêutica (ED <sub>80</sub> dose)	Supressão de TNF $\alpha$ (Dose ED <sub>50</sub> )	Supressão de TNF $\alpha$ (Dose ED <sub>80</sub> )	Supressão de Osteocalcina (Dose ED <sub>50</sub> )	Supressão de Osteocalcina (Dose ED <sub>80</sub> )
Exemplo 1 base livre	0,4	1,5	0,46	1,82	2,91	>10
Comparador A			60		37	
Comparador B	2,9	>10	1,64	2,91	2,39	>10
Comparador C	2,0	>10	0,27	1,33	1,01	2,84
Comparador D			1,47	>20	1,18	3,06
Comparador E	0,5	2,6	0,14	1,18	0,17	1,71
Comparador F	>10	>10	2,11	5,67	1,19	>10
Comparador G	0,6	3,0	2,90	3,33	1,12	7,27
Comparador H			0,23	0,72	0,51	1,46
Comparador I	17,0	>20	0,73	5,45	5,20	>20
Comparador J	3,0	>20	0,09	0,79	0,73	3,58
Prednisolona	1,1	5,5	0,90	2,10	1,00	6,80

O Exemplo 1 é um composto potente em modelos de doença.

*Artrite induzida por Colágeno em Camundongo (mCIA)*

- 5 Artrite induzida por colágeno em camundongo é um modelo de artrite reumatoide crônico, pré-clínico, no qual o inchaço da junta e destruição óssea acontecem seguindo imunização com colágeno tipo II. Redução de incidência e severidade da doença foi mostrada anteriormente ser previsiva de modificação de doenças e mitigação de sinais e sintomas, respectivamente, em um ambiente clínico.
- 10

No modelo de mCIA tradicional, camundongos DBA/J machos foram imunizados com 50  $\mu$ g de colágeno tipo II de pintinho (cCII) em adjuvante de Freund completo e então reforçados 21 dias depois com 50  $\mu$ g de cCII em adjuvante de Freund completo. Tratamento com compostos foi inici-

ado na manhã do reforço e continuado por 56 dias. A eficácia do tratamento foi medida através de incidência de doença (isto é, número de camundongos mostrando qualquer sinal de doença) e severidade de doença, ambas foram medidas duas vezes por semana.

- 5 No modelo de mCIA terapêutica, indução de incidência e severidade de doença foram sincronizadas através de estimulação com LPS. Camundongos DBA/J machos foram imunizados com 100 ug de colágeno tipo II bovino (bCII) no dia 0. Todos os camundongos receberam uma injeção intraperitoneal de 20 µg de LPS no dia 28 e doença foi deixada desenvolver-se até o dia 34. No dia 34, todos os camundongos tinham doença (incidência = 100%) com um escore de severidade médio de sete. Dosagem de compostos foi iniciada no modo terapêutico no dia 34 e continuou até o dia 49. Tratamentos diferentes foram comparado através da medição da diminuição em incidência (isto é, resolução da doença) e a diminuição em severidade de inchaço da pata com o tempo.

15 Definição de escores de severidade de mCIA (escore máximo de 12/camundongo)

Score de Severidade	Definição
1	Qualquer vermelhidão ou inchaço das digitais ou pata
2	Inchaço bruto da pata toda ou deformidade
3	Anquilose de juntas

O Exemplo 1 tinha escores de menos do que 2 para mCIA (ED<sub>80</sub>) e menos do que 1 para mCIA (ED<sub>50</sub>).

20 *Supressão de TNFα e Osteocalcina (OC)*

Os compostos foram pesados e suspensos em um veículo de metilcelulose 0,5%/Tween 20 0,025% (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). As suspensões de composto foram homogeneizadas usando um homogeneizador de tecido Polytron PT-3100 para criar uma suspensão bem fina e foram então sonificados por 10 minutos usando um sonificador de banho de água. Aliquotas de cada suspensão foram feitas para dosagem diária a 0,2 ml/dose. Camundongos fêmeas Swiss Webster, 10-12 semanas de vida, 28-29 gramas (Taconic, Germantown, NY) foram usados de acordo com as ori-

entações do *Institutional Animal Care and Use Committee* e de acordo com orientações NIH para bem-estar animal. Os camundongos foram aclimatados na instalação de animal Pfizer por três a sete dias antes de serem utilizados em um estudo. Prednisolona e compostos foram administrados através de gavagem oral por um total de 28 dias. Cada grupo de tratamento continha 5-10 camundongos. Para estabelecer um regime de dosagem para os estudos, um experimento de curso de tempo farmacodinâmico piloto foi conduzido para quantificar repressão de TNF $\alpha$  após uma única ED<sub>80</sub> dose. Compostos que suprimiram TNF $\alpha$  foram dosados QD, enquanto compostos que não suprimiram TNF $\alpha$  >50% até 24 horas foram dosados BID.

Pesos do corpo foram medidos nos primeiro e último dias de cada experimento. Amostras de sangue foram obtidas após três semanas de dosagem para uma análise farmacocinética (PK) de estado uniforme. Para avaliar efeitos do composto sobre TNF $\alpha$  induzido por LPS, todos os camundongos receberam uma injeção intraperitoneal de LPS (*Salmonella typhosa*, L-7895; Sigma-Aldrich, St. Louis) 2,5 horas após a última dose no dia 28. Os camundongos foram sacrificados 90 minutos após administração de LPS. Amostras de soro foram quantificadas quanto à osteocalcina e TNF $\alpha$  usando os ensaios multiplex (Linco Research, Inc., St. Charles, MO; Luminex 100, Austin, TX). As amostras foram diluídas 1:20 e o ensaio foi realizado de acordo com as instruções do fabricante. O padrão de osteocalcina foi comprado separadamente (Biomedical Technologies Inc., Sloughton, MA). Camundongos foram deixados em jejum por 4 horas antes do soro ser coletado para níveis de TNF $\alpha$  e osteocalcina. Para cada experimento, discrepantes foram detectados através de cálculo do número de desvios-padrão da média do grupo. Se o valor sendo examinado fosse mais do que 2,5 desvios-padrão da média, ele seria excluído do resto dos cálculos.

Valores de inibição percentual foram então calculados para cada camundongo usando as médias do veículo e 10 mg/kg grupos controle de prednisolona. Os valores de inibição percentual de camundongo individuais foram adaptados a um modelo logístico de quatro parâmetros usando a média de dose para cada grupo. Uma vez que todos os quatro parâmetros fo-

ram estimados e o platô menor não foi fixado em 0% e o platô superior não foi fixado em 100%, os valores  $EC_{50}$  e  $ED_{80}$  foram calculados usando uma fórmula de calibragem inversa para uma resposta igual a 50% ou 80% de inibição ou ativação.

- 5                   Valores  $ED_{50}$  e  $ED_{80}$  são as doses (em mg/kg) requeridas para resultar em um efeito de 50% ou 80%, respectivamente, em um ponto final particular. Valores  $ED_{50}$  e  $ED_{80}$  foram obtidos para os vários pontos finais usando um ajuste logístico de quatro parâmetros. Para compostos que foram testados múltiplas vezes, valores  $ED_{50}$  e  $ED_{80}$  foram obtidos usando ajustes
- 10 logísticos de quatro parâmetros dos dados combinados de experimentos múltiplos. Para compostos que não atingem um efeito de 80%, o valor  $ED_{80}$  é determinado como >10 mg/kg ou >20 mg/kg, dependendo da dose mais alta testada.

*Modelo de ácaro de pó doméstico de asma*

- 15                   Os camundongos foram tratados com três doses de Exemplo 1 (0,1, 1 e 10 mg/kg, p.o., b.i.d.) ou prednisolona (0,1, 1 e 10 mg/kg, p.o., b.i.d.). Grupos separados de animais foram tratados com os respectivos veículos, e nenhum efeito de influxo de célula inflamatória em influxo de célula inflamatória BAL induzido por ácaro de pó doméstico foi demonstrado.

- 20                   O Exemplo 1 mitigou infiltração de célula em fluido BAL dependentemente da dose. Avaliação de tipos de célula de fluido BAL usando citometria de fluxo mostrou reduções significantes em eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e células T. Em comparação, prednisolona conferiu reduções similares em infiltração de célula de fluido BAL em doses similares (dados não-
- 25 mostrados).

Exemplo 1 (mg/kg)	Células Totais (Inibição %)	Eosinófilos (Inibição %)	Neutrófilos (Inibição %)	Linfócitos (Inibição %)	Células T (Inibição %)
0,1	22	42	29	34	39
1	72	97	97	94	88
10	83	99	100	97	96

### ÍNDICE DE DISSOCIAÇÃO

Um índice de dissociação foi escolhido como uma medida para quantificar a dissociação de compostos com relação àquela de prednisolona em termos de biomarcadores de eficácia anti-inflamatória e efeitos colaterais. Índices de dissociação foram calculados usando biomarcadores clinicamente relevantes que poderiam ser utilizados em desenvolvimento clínico inicial. TNF $\alpha$  no soro induzido por osteocalcina e LPS são clinicamente aceitos como previsivos de formação óssea e eficácia anti-inflamatória, respectivamente.

- 10 O índice de dissociação foi baseado nos princípios que seguem:  
 1) Dissociação requereu uma margem de dose entre biomarcadores de inflamação e efeitos colaterais e foi definida pela fórmula:

$$\text{ID} = \frac{\text{Ponto final do efeito colateral}}{\text{Ponto final anti-inflamatório}}$$

- 15 Por exemplo: ID =  $\frac{\text{supressão de osteocalcina (OC) ED}_{50} \text{ (ou EAUC}_{50})}{\text{supressão de TNF}\alpha \text{ (TNF}\alpha \text{ ED}_{50} \text{ (ou EAUC}_{50})}$ .

2) O ID de um composto pode ser considerado com relação àquele observado com prednisolona, seu comparador clínico. O ID corrigido ou normalizado foi definido como ID do composto dividido pelo ID de prednisolona.

- 20 ÍNDICE DE DISSOCIAÇÃO (ED<sub>50</sub> E ED<sub>80</sub>)

NOME	OC/TNF $\alpha$ (ED <sub>50</sub> )	OC/TNF $\alpha$ (ED <sub>80</sub> )
Exemplo 1 base livre	6,33	>5,49
Comparador A	0,62	
Comparador B	1,46	>3,44
Comparador C	3,74	2,14
Comparador D	0,80	<0,15
Comparador E	1,21	1,45
Comparador F	0,56	>1,76
Comparador G	0,39	2,18
Comparador H	2,22	2,03
Comparador I	7,12	>3,67
Comparador J	8,11	4,53
Prednisolona	1,11	3,24

Exemplo 1, Comparador I, Comparador J tinham um ID maior do que 5 para OC/TNF $\alpha$  (ED<sub>50</sub>). Exemplo 1 e Comparador J tinham um ID maior do que 4 para OC/TNF $\alpha$  (ED<sub>80</sub>).

#### ÍNDICE DE DISSOCIAÇÃO CORRIGIDO (ED<sub>50</sub> E ED<sub>80</sub>) COM BASE EM

#### 5 PREDNISOLONA

Nome	OC/TNF $\alpha$ (ED <sub>50</sub> )	OC/TNF $\alpha$ (ED <sub>80</sub> )
Exemplo 1 base livre	5,70	>1,69
Comparador A	0,56	
Comparador B	1,32	>1,06
Comparador C	3,37	0,66
Comparador D	0,73	< 0,05
Comparador E	1,09	0,45
Comparador F	0,50	> 0,54
Comparador G	0,35	0,67
Comparador H	2,00	0,63
Comparador I	6,41	> 1,13
Comparador J	7,31	1,40

Exemplo 1, Comparador I, Comparador J tinham um ID corrigido maior do que 5 para OC/TNF $\alpha$  (ED<sub>50</sub>). O Exemplo 1 tinha um ID corrigido maior do que 1,50 para OC/TNF $\alpha$  (ED<sub>80</sub>).

EAUC<sub>50</sub> e EAUC<sub>80</sub>

- 5 Exposição de fármaco, definida como concentrações no plasma de fármaco integradas com o tempo (AUC), foi usada para fazer comparações farmacodinâmicas entre prednisolona e Exemplo 1. Devido às meias-vidas curtas de prednisolona e Exemplo 1 no camundongo, valores de AUC (0-4 horas) foram responsáveis por mais de 95% dos valores de AUC (0-24
- 10 horas). Devido a limitações de amostragem de volume de sangue em camundongos, valores AUC (0-4 horas) foram usados para fazer comparações farmacodinâmicas.

	Prednisolona (AUC 0-4 h) ( $\mu$ g*hr/mL)		Exemplo 1 (AUC 0-4 h) ( $\mu$ g*h/mL)	
	EAUC <sub>50</sub>	EAUC <sub>80</sub>	EAUC <sub>50</sub>	EAUC <sub>80</sub>
TNF $\alpha$ no soro	0,81	0,95	0,22	0.33
Osteocalcina no soro	0,56	1,60	1,30	4.20
Taxa de formação de osso cortical (BFR)	0,09	0,60	0,27	1.55
Incidência de doença (mCIA tradicional)	0,25	0,60	0,04	0.10
Severidade de doença (mCIA terapêutica)	0,38	1,19	0,09	0.19
Índice de dissociação				
OC/TNF $\alpha$ <sup>a</sup>	0,7	1,7	5,9	12.7
BFR/ TNF $\alpha$ <sup>a</sup>	0,1	0,6	1,2	4.7

BFR/incidência de doença <sup>b</sup>	0,4	1,0	6,8	15,5
BFR/severidade da doença <sup>b</sup>	0,2	0,5	3,0	8,2
Índice de Dissociação Corrigido				
OC/TNF $\alpha$ <sup>a</sup>			8,4	7,5
BFR/ TNF $\alpha$ <sup>a</sup>			12,0	7,8
BFR/incidência de doença <sup>b</sup>			17,0	15,5
BFR/severidade de doença <sup>b</sup>			15,0	16,4

<sup>a</sup>Dados comparados em camundongos no mesmo modelo.

<sup>b</sup>Dados comparados em camundongos em modelos diferentes usando exposição de plasma para normalizar.

BFR, taxa de formação óssea.

##### 5 CONJUNTO DE DADOS 2 DE EAUC<sub>50</sub> e EAUC<sub>80</sub>

Parâmetro	Exemplo 1		Prednisolona	
	EAUC <sub>50</sub>	EAUC <sub>80</sub>	EAUC <sub>50</sub>	EAUC <sub>80</sub>
Modelo de dose repetida de 28 dias				
TNF $\alpha$ no soro	0,22	0,33	0,82	0,95
Osteocalcina no soro (OC)	1,31	4,15	0,56	1,64
Taxa de formação óssea cortical (BFR)	0,35	1,76	0,10	0,66
Incidência de doença (mCIA tradicional)	—	0,10	—	0,50
Severidade da doença (mCIA terapêutica)	0,09	0,19	0,38	1,19
Incidência da doença (mCIA terapêutica)	0,12	0,33	0,68	1,38
Índices de dissociação corrigidos (ID)	EAUC <sub>50</sub>	EAUC <sub>80</sub>		
OC/TNF $\alpha$	8,6	7,4		
BFR/TNF $\alpha$	16,0	7,6		
BFR/incidência de doenças	14,5	10,6		
BFR/severidade da doença	13,0	15,5		

O Exemplo 1 é um composto dissociado. O Exemplo 1 tinha um ID e um ID corrigido para EAUC<sub>50</sub> e EAUC<sub>80</sub> maior do que 7 para OC/TNF $\alpha$ , BFR/TNF $\alpha$ , BFR/incidência de doença e BFR/severidade da doença.

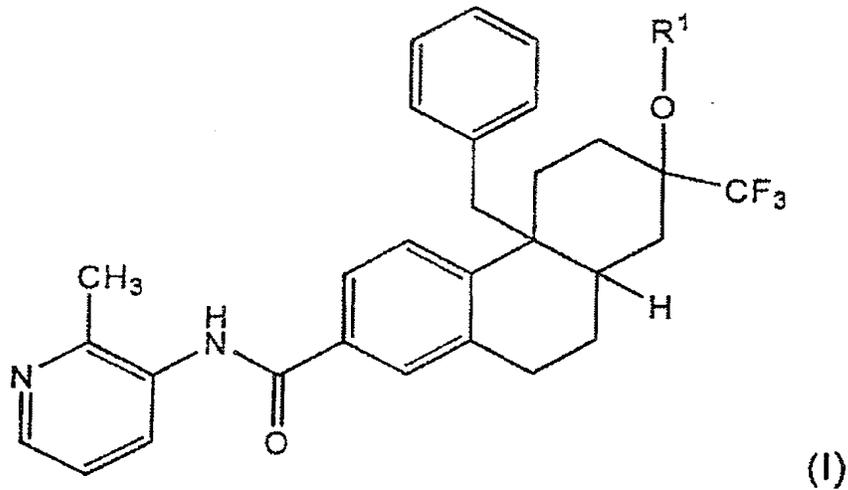
Histomorfometria Óssea Cortical para determinar BFR

- 5 Durante a porção em vida de cada estudo, os camundongos receberam duas injeções intraperitoneais (i.p.) (20 mg/kg, 100 ml/camundongo) de calceína (C-0875; Sigma Aldrich, St. Louis, MO) nos dias 1 e 26 para medições de histomorfometria óssea. A calceína incorpora no mineral do osso e permite medição de taxa de formação óssea. A calceína foi dissolvida em bicarbonato de sódio 2%. Durante a coleta do tecido, as
- 10 tíbias esquerdas foram excisadas e limpas para medições de histomorfometria cortical. Após toda a pele e músculo terem sido removidos, as tíbias foram postas em etanol 70% (4°C) no escuro por um mínimo de 24 horas.

Seções transversais moídas foram usadas para análise histomorfométrica de osso cortical. Ossos foram seccionados usando uma serra de baixa velocidade (Isomet, Buehler, Lake Bluff, IL) equipada com uma lâmina *wافر* de diamante. O final de cada tibia foi removido próximo à sinostose da tibia-fíbula e uma seção transversal de 75 mm foi cortada. Usando uma placa de vidro áspera e uma rolha, seções foram moídas para ~25 mm até que marcadores transparentes e todos fossem distinguíveis sob um microscópio fluorescente. As seções foram desidratadas usando as soluções que seguem por um mínimo de dois minutos cada: 1) etanol 70%, 2) etanol 95%, 3) etanol 100%, 4) etanol/xileno 50/50 e 5) xileno (duas vezes) (No. 534056; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). As seções foram montadas usando Eukitt Quick Mounting Medium (No. 03989, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) após o que tampa foi aplicada. Usando o *Osteomeasure Bone Analysis Program* (Osteometrics, Inc., Decatur, Georgia), taxa de formação óssea foi calculada seguindo os 1º e 3º marcadores fluorescentes e seus perímetros interno e externo do osso. A taxa de formação óssea foi calculada através da equação que segue:  $(\text{Largura Inter-marcador/Intervalo do marcador}) * (\text{Perímetro marcado/Perímetro do osso})$ . Pelo menos cinco amostras foram medidas de cada grupo de tratamento em cada estudo.

## REIVINDICAÇÕES

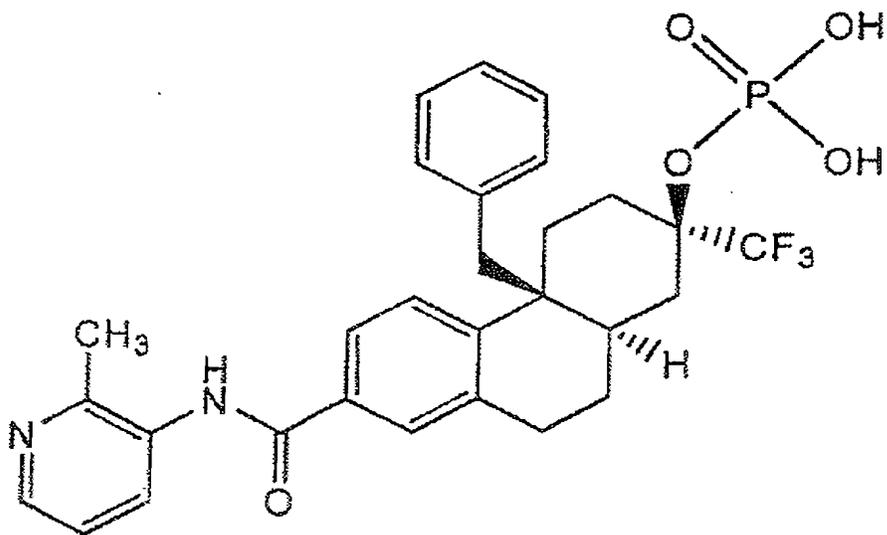
1. Composto de Fórmula I:



em que  $R_1$  é  $-P(O)(OH)_2$ ;  
ou sal do mesmo.

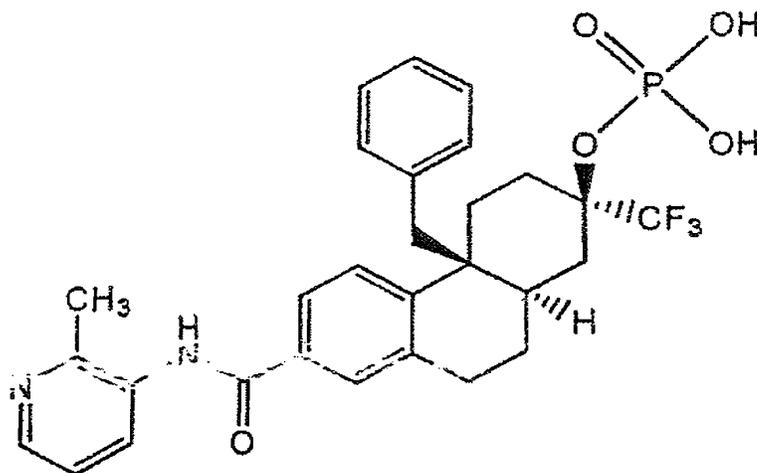
5

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é:



ou sal do mesmo.

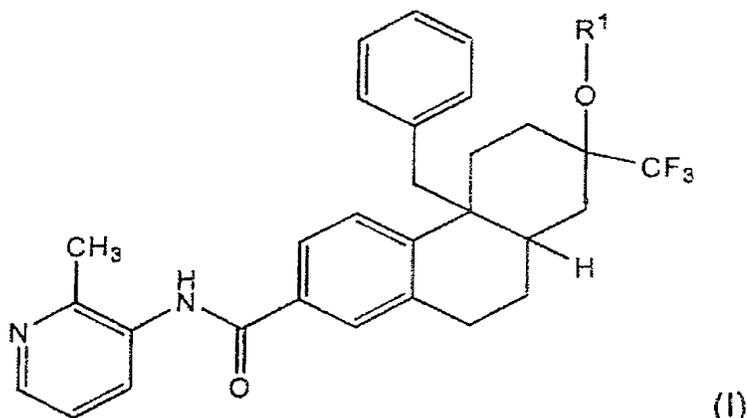
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é:



4. Sal de cálcio do composto como definido na reivindicação 1.  
 5. Sal de sódio do composto como definido na reivindicação 1.  
 6. Composição compreendendo o composto como definido na reivindicação 1, ou sal do mesmo e um veículo.

5 7. Método compreendendo contato de um receptor de glucocorticoide com o composto como definido na reivindicação 1, ou sal do mesmo.

8. Método de tratamento de uma condição mediada por atividade de receptor de glucocorticoide em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um composto de Fórmula I:



10

em que  $R^1$  é  $-P(O)(OH)_2$ ;  
 ou sal do mesmo.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a condição é uma condição relacionada com inflamação.

10. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a condição é asma, dermatite, doença inflamatória do intestino, doença de Alzheimer, depressão psicótica maior, neuropatia, rejeição de transplante, esclerose múltipla, uveíte crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

5 11. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a condição é artrite reumatoide.

12. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a condição é dermatite.

10 13. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a condição é asma.

14. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a condição é doença de Alzheimer.

15 15. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a condição é doença inflamatória do intestino.

16. Método de mitigação de efeitos colaterais associados com modulação de receptor de glucocorticoide compreendendo administrar um composto como definido na reivindicação 1, a um indivíduo.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS TRICÍCLICOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS"**.

5 A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula (I), ou sal dos mesmos, que são moduladores de receptor de glucocorticoide. Os compostos e sais da invenção são úteis no tratamento de condições mediadas por atividade de receptor de glucocorticoide.