



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102019020328-5 A2



(22) Data do Depósito: 27/09/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 20/04/2021

(54) **Título:** COMPOSTOS HÍBRIDOS (2-CIANO-3-(INDOL-3-YL)-N-FENILACRILAMIDA COM POTENCIAL IMUNOMODULADOR, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO

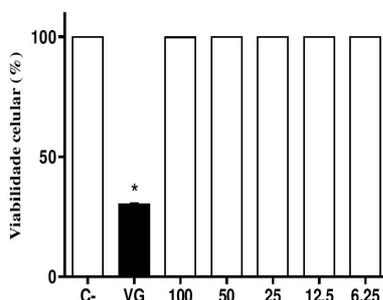
(51) **Int. Cl.:** C07D 209/14; C07C 233/75; A61K 31/404.

(52) **CPC:** C07D 209/14; C07C 233/75; A61K 31/404.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAIBA; UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA.

(72) **Inventor(es):** RICARDO OLIMPIO DE MOURA; PABLO RAYFF DA SILVA; VANDA LUCIA DOS SANTOS; CRISTIANE FLORA VILLARREAL; MARIA DO CARMO ALVES DE LIMA; JAMIRE MURIEL DA SILVA; RENAN FERNANDES DO ESPIRITO SANTO.

(57) **Resumo:** COMPOSTOS HÍBRIDOS (2-CIANO-3-(INDOL-3-YL)-N-FENILACRILAMIDA DERIVADOS DO PARACETAMOL E INDOMETACINA COM POTENCIAL TERAPÊUTICO IMUNOMODULADOR, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO. A presente invenção refere-se a uma composição do campo da química medicinal e trata-se de compostos híbridos (2-ciano-3-(indol-3-yl)-n-fenilacrilamida derivados do paracetamol e indometacina com potencial terapêutico imunomodulador, anti-inflamatório e analgésico. Para obtenção desses compostos foi utilizado a técnica de FBDD (Fragment based drug design) por meio de uma reação de amidação entre anilinas substituídas e 2-cianoacetato de etila, seguido de uma reação de condensação do tipo Knoevenagel com diferentes aldeídos indólicos substituídos.



COMPOSTOS HÍBRIDOS (2-CIANO-3-(INDOL-3-YL)-N-FENILACRILAMIDA DERIVADOS DO PARACETAMOL E INDOMETACINA COM POTENCIAL TERAPÊUTICO IMUNOMODULADOR, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO.

[001] A presente invenção refere-se à compostos híbridos (2-ciano-3-(indol-3-yl)-*n*-fenilacrilamida derivados do paracetamol e indometacina com potencial terapêutico imunomodulador, anti-inflamatório e analgésico. Para obtenção desses compostos foi utilizado a técnica de FBDD (*Fragment besid drug design*) por meio de uma reação de amidação entre anilinas substituídas e 2-cianoacetato de etila, seguido de uma reação de condensação do tipo *Knoevenagel* com diferentes aldeídos indólicos substituídos.

[002] *Campo da invenção*

[003] A inflamação é um mecanismo de defesa inespecífico, mediado pelo sistema imunológico em respostas a desafios extremos a homeostase. Os anti-inflamatórios são medicamentos que atuam combatendo os sinais e sintomas cardinais da inflamação (rubor, edema, hipertermia, dor e perda da função tecidual) minimizando a permeabilidade vascular, infiltração leucocitária e liberação de mediadores inflamatórios. É de conhecimento geral os efeitos tóxicos relacionados ao uso prolongado e contínuo de anti-inflamatórios a exemplo do paracetamol, que em doses altas apresenta riscos de hepatotoxicidade em detrimento aos seus metabólitos. A indometacina que por sua vez mostra um perfil de pouca tolerabilidade gastrointestinal, corresponsável por lesões ulcerativas quando utilizado de maneira crônica. E dexametasona, anti-inflamatório esteroidal com uso restrito devido aos diversos efeitos deletérios sob funções metabólicas, endócrinas e imunes, impondo o seu uso por períodos curtos de tempo. Esses efeitos tóxicos têm desencadeado a necessidade de desenvolvimento de drogas eficazes com menores efeitos secundários. Isso vem sendo possível, com o advento da química medicinal, que possibilita a diversidade de estruturas carbônicas com grupos farmacofóricos importantes para inúmeras atividades biológicas, tais como os derivados de fenilacrilamida.

A presente invenção é um fármaco híbrido derivado de dois farmacóforos (**paracetamol e indometacina**) para ação anti-inflamatória e analgésica importantes, porém com potencial redução dos efeitos tóxicos relacionados aos fármacos citados. O presente composto também apresenta rota sintética viável com fácil execução e rendimentos satisfatórios, viabilizando uma produção de baixo custo, ainda que, para a produção industrial, deverá ser realizado ajustes nas condições reacionais visando o não comprometimento do rendimento e da qualidade do insumo farmacêutico ativo e estudos de pré-formulação para a incorporação do fármaco em diferentes formas farmacêuticas de acordo com a via de administração. Existe também a PI CN102552229 A, que fornece uma aplicação do composto de (E) -N- [2- (3,4-dimetoxifenil) etil] -3-fenilacrilamida em preparação para um medicamento para tratar a doença de Alzheimer que, ligado ao composto $\alpha 7nAChR$, melhora notavelmente a toxicidade das células nervosas além de prover o efeito neuroprotetor destas. Também a PI WO 2014/055928 A3 que se refere a derivados de N- (3- (piridin-4-il) fenil) acrilamida substituídos e compostos relacionados, que são úteis como inibidores da Quinase de BTK com finalidade antitumoral, e também a PI US 8.445,503 9 B2, empregada como inibidores de polo-like quinase, PLKs, de compostos para doenças neurodegenerativas.

[004] *Caracterização da Tecnologia*

[005] Inicialmente foi realizado o planejamento molecular do 2-ciano-3-(indol-3-yl)-N-fenilacrilamida (ICMD-01) a partir dos farmacóforos indolacético e N-fenilacetamida (Figura 1), aplicando-se a estratégia (*FBDD*) e hibridação molecular. As moléculas finais foram obtidas a partir da reação entre o intermediário 2-ciano-N-fenilacetamida (JM-01) previamente sintetizado e caracterizado por Silva (2018) e o aldeído indólico por meio de uma reação condensação proposta por *Knoevenagel*. As bandas de absorções e o deslocamento químico atribuídas respectivamente pelas técnicas espectroscópicas de Infravermelho (Tabela 1) e Ressonância Magnética Nuclear de (^{13}C e 1H) (Tabela 2 e 3) mostram-se condizentes aos grupos químicos do ICMD-01 com valores comparáveis a literatura.

[006] **Tabela 1.** Dados de Infravermelho do composto (2-ciano-3-(indol-3-yl)-*N*-fenilacrilamida (ICMD-01).

Composto	IV (valores em cm^{-1})
(2-ciano-3-(indol-3-yl)- <i>N</i> -fenilacrilamida.	3433 (estiramento N-H da amina secundária); 3322 (estiramento N-H da amida secundária); 3040 (estiramento =C-H); 2212 (estiramento CN); 1640 (estiramento C=O); 1600 (dobramento N-H da amida), 1570 e 1442 (estiramento C=C e aromático); 1497 (dobramento N-H da amina); 734 e 690 (estiramento C-H fora do plano de aromático monossustituído).

Fonte: dados da pesquisa (2019).

[007] **Tabela 2.** Dados dos espectros de RMN ^{13}C do composto (2-ciano-3-(indol-3-yl)-*N*-fenilacrilamida (ICMD-01).

Composto	Deslocamento (δ em ppm DMSO_d_6 100 e 125MHz)
(2-ciano-3-(indol-3-yl)- <i>N</i> -fenilacrilamida.	δ 161,7 (C, C=O); 143,2(C, C=C); 140,4(C, Ar); 137,0(C, Anel indólico); 131,1(C, Ar); 129,1(C, Anel indólico); 128,1(C, Ar); 124,4(C, Anel indólico); 123,8(C, Anel indólico); 122,1(C, Ar); 121,1(C, Anel indólico); 119,1(C, CN); 113,2(C, Anel indólico); 110,3(C, adjacente a CN).

Fonte: dados da pesquisa (2019).

[008] **Tabela 3.** Dados dos espectros de RMN ^1H do composto (2-ciano-3-(indol-3-yl)-*N*-fenilacrilamida (ICMD-01).

Composto	Deslocamento (δ em ppm DMSO_d_6 400; J em Hz)
(2-ciano-3-(indol-3-yl)- <i>N</i> -fenilacrilamida.	δ 12,43 (1H, s, NH indol); 10,17 (1H, s, NH amida); 8,62 (1H, s, C=CH,); 8,55 (1H, s, C=CH indol); 8,04-7,98 (1H, m, Ar indol); 7,70 (2H, d, J=7,9, Ar anilina); 7,59 (1H, m, Ar indol); 7,37 (2H, t, J=7,8, Ar fenílicoanilina); 7,29 (2H, pd, Ar indol); 7,13 (1H, t, j=7,4, Ar fenílicoanilina).

Fonte: dados da pesquisa (2019).

[009] Exemplo 1. Avaliação farmacológica do composto

[010] Inicialmente, a avaliação farmacológica do composto (2-ciano-3-(indol-3-yl)-*N*-fenilacrilamida foi investigada por uma série de ensaios *in vitro*. Como se observa na figura 2A, o ICMD-01 não apresentou indícios de citotoxicidade em nenhuma das concentrações testadas (100, 50, 25, 12.5, 6.125) μM . Efeitos modulatórios do derivado sobre os macrófagos ativados foram avaliados mensurando mediadores inflamatórios como o óxido nítrico e citocinas. A figura 2B e C mostra que o composto apresenta atividade nas concentrações de 100 e 50 μM , com inibição considerável desses mediadores frente o grupo estimulado não tratado. Como padrão foi utilizado a dexametasona na concentração de 40 μM .

[011] Exemplo 2. Caracterização da atividade anti-inflamatória

[012] Com relação a atividade anti-inflamatória *in vivo* foi avaliado pelo ensaio de edema de pata induzida pelo Adjuvante Completo de Freund (CFA). Como pode-se visualizar graficamente (figura 3) o pré-tratamento com o ICMD-01 25, 50 e 100 mg kg^{-1} apresentou diminuição edematogênica significativa na 2, 4 e 6h, sendo estatisticamente semelhante ao grupo tratado com dexametasona nas doses de 2 mg kg^{-1} .

[013] Exemplo 3. Caracterização do potencial de atividade analgésica

[014] O composto ICMD-01 apresentou potencial atividade analgésica na dose de (50 mg kg^{-1}) com duração de efeito por 2h. Acredita-se que para atividade analgésica deverá aumentar a dose a ser administrada e/ou realizar modificações estruturais para minimizar a metabolização pelo sistema enzimático CYP450. Essa proposta será expandida através da síntese de novos derivados do protótipo posteriormente avaliado quanto aos seus respectivos efeitos antinociceptivo.

[015] DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1. Estratégia de planejamento e modificação molecular de compostos híbridos 2-ciano-3(1*H*-indol-3-il)*N*-fenilacrilamida. Legenda – I: etapa de hibridação molecular, A: Indometacina, B: Paracetamol, C: 2-ciano-3(1*H*-indol-3-il)*N*-fenilacrilamida (ICMD-01). Fonte: dados da pesquisa (2019).

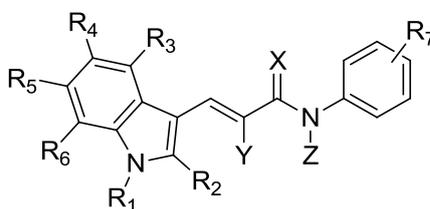
Figura 2. Viabilidade celular (A) dosagens de nitrito (B) e citocinas (C) (IL-1 β e TNF α) do protótipo (2-ciano-3-(indol-3-yl)-*N*-fenilacrilamida. Os dados são expressos como média \pm SEM; n = 9 determinações por grupo. * Significativamente diferente das culturas tratadas com veículo (2A) e culturas tratadas com o veículo estimuladas com LPS+ IFN- γ (2B e C) ($p < 0,05$) ANOVA seguida do teste de comparação múltipla de Tukey.

Figura 3. Influência do tratamento com o composto (2-ciano-3-(indol-3-yl)-*N*-fenilacrilamida no ensaio de edema de pata induzido por CFA. Os dados são expressos como média \pm SEM; n = 6 animais por grupo. * Significativamente diferente do grupo controle ($p < 0,05$). ANOVA de duas vias seguida do teste de Bonferroni.

Figura 4. Influência do tratamento com o composto (2-ciano-3-(indol-3-yl)-*N*-fenilacrilamida no ensaio de hiperalgesia induzida por CFA (*von frey*). Os dados são expressos como média \pm SEM; n = 6 animais por grupo. * Significativamente diferente do grupo controle ($p < 0,05$). ANOVA de duas vias seguida do teste de Bonferroni.

REIVINDICAÇÕES

1. **COMPOSTOS HÍBRIDOS (2-CIANO-3-(INDOL-3-YL)-N-FENILACRILAMIDA COM POTENCIAL IMUNOMODULADOR, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO** caracterizado por apresentar substituições em R₁ como: grupamentos alquílicos, arílicos e amídicos; R₂ à R₇ (grupamentos alquílicos, arílicos, halogênios, ácidos carboxílicos e seus derivados); X (NH, O e S); Y (Nitrila, alquil, aril ácidos carboxílicos e derivados) e Z (alquil, aril, grupamentos amídicos e hidroxiamidas);



2. **COMPOSTOS HÍBRIDOS (2-CIANO-3-(INDOL-3-YL)-N-FENILACRILAMIDA COM POTENCIAL IMUNOMODULADOR, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por apresentar quaisquer modificações nos anéis indólicos e fenílicos por grupamentos bioisósteros anelares;
3. **COMPOSTOS HÍBRIDOS (2-CIANO-3-(INDOL-3-YL)-N-FENILACRILAMIDA COM POTENCIAL IMUNOMODULADOR, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO**, de acordo com as reivindicações 1 a 2, caracterizado por compor uma composição farmacêutica com uso destinado ao tratamento de doenças de natureza inflamatórias, imunológicas e quadro de dores de origens aguda, crônica, cutânea, somática e visceral;
4. **COMPOSTOS HÍBRIDOS (2-CIANO-3-(INDOL-3-YL)-N-FENILACRILAMIDA COM POTENCIAL IMUNOMODULADOR, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO**, de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por ser apresentado na forma de sais ou incorporados em complexos de inclusão e/ou formas farmacêuticas (sólidas, semissólidas,

emulsões, suspensões e/ou injetáveis) podendo ser administrados por qualquer via de administração: oral, intravenosa, intra-arterial, intracraniana, intratorácica, intraperitoneal, parenteral, ocular, retal, cutânea, subcutânea, intradérmica, dérmica, inalatória ou intramuscular;

5. **COMPOSTOS HÍBRIDOS (2-CIANO-3-(INDOL-3-YL)-N-FENILACRILAMIDA COM POTENCIAL IMUNOMODULADOR, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO**, de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado por uso destinado a formulações humanas e veterinárias.

FIGURAS

Figura 1

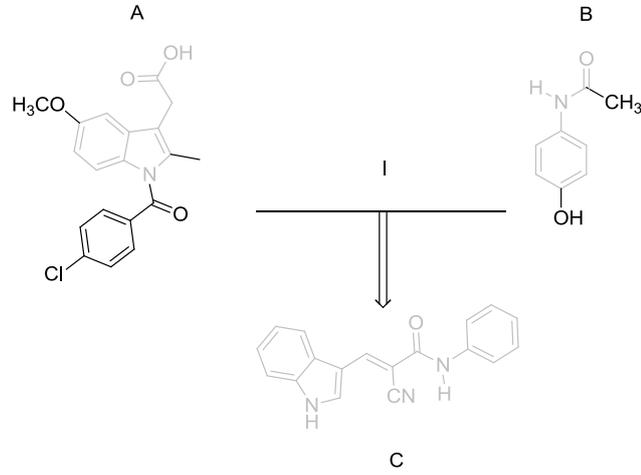
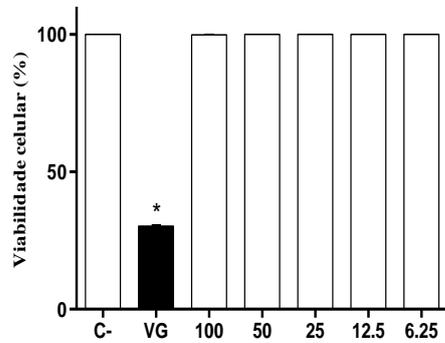
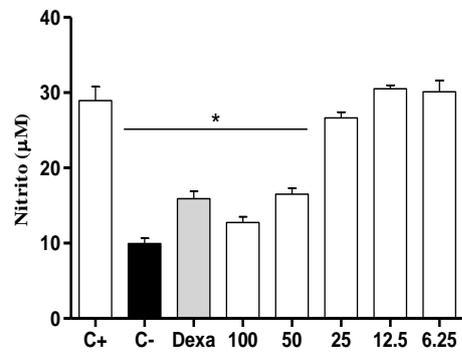


Figura 2

(A)



(B)



(C)

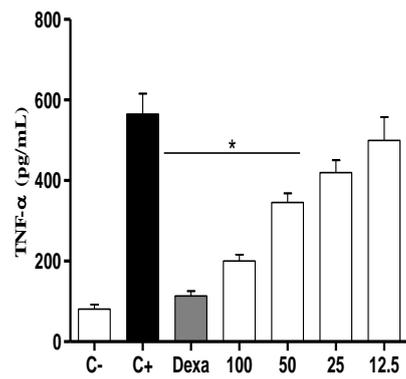
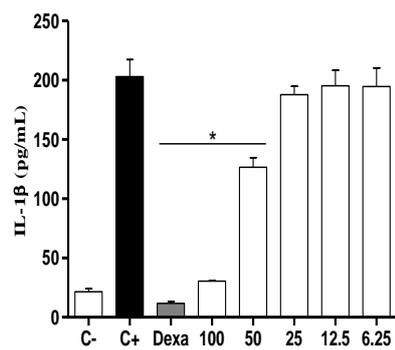


Figura 3

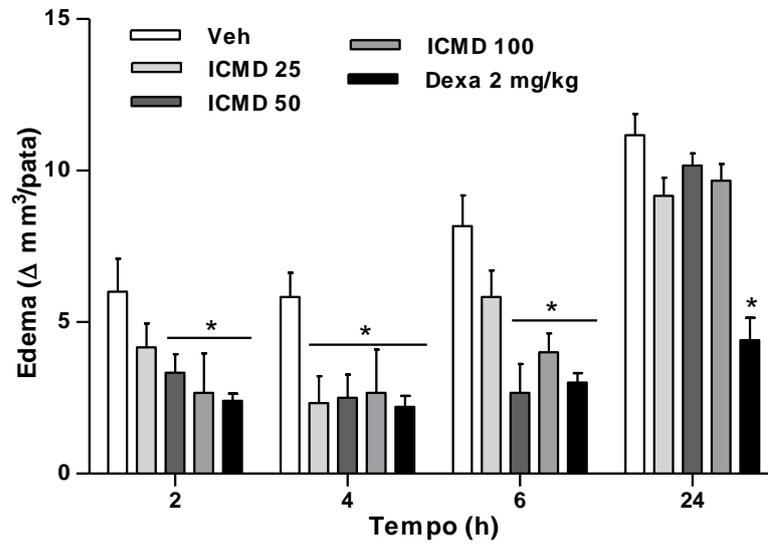
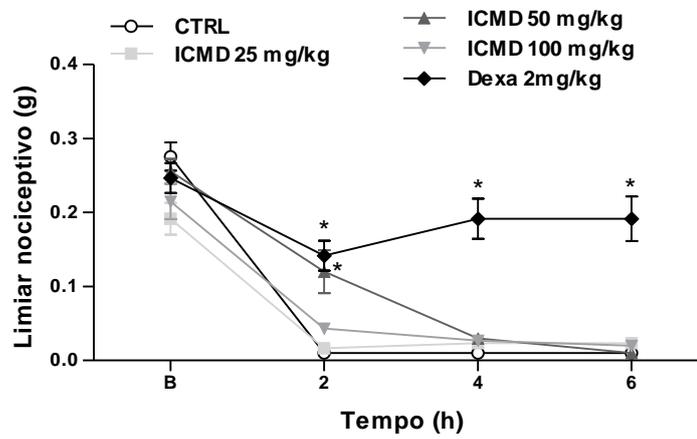


Figura 4



COMPOSTOS HÍBRIDOS (2-CIANO-3-(INDOL-3-YL)-N-FENILACRILAMIDA DERIVADOS DO PARACETAMOL E INDOMETACINA COM POTENCIAL IMUNOMODULADOR, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO.

A presente invenção refere-se a uma composição do campo da química medicinal e trata-se de compostos híbridos (2-ciano-3-(indol-3-yl)-*n*-fenilacrilamida derivados do paracetamol e indometacina com potencial terapêutico imunomodulador, anti-inflamatório e analgésico. Para obtenção desses compostos foi utilizado a técnica de FBDD (*Fragment based drug design*) por meio de uma reação de amidação entre anilinas substituídas e 2-cianoacetato de etila, seguido de uma reação de condensação do tipo *Knovenagel* com diferentes aldeídos indólicos substituídos.